Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Frohmüller

HODENTUMOREN

Bearbeitet am Krankengut der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg von 1970 – 1977

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Weinschrod
aus Frankfurt am Main

Würzburg, 14. Mai 1981

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Frohmüller

HODENTUMOREN

Bearbeitet am Krankengut der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg von 1970 – 1977

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Weinschrod
aus Frankfurt am Main

Würzburg, 14. Mai 1981

Referent:	Privatdozent Dr.med.W. Jellinghaus
Korreferent:	Professor Dr.med.H. Frohmüller
Dekan:	Professor Dr.med.K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 29.7.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	EINLEITUNG	1
B	LITERATURÜBERSICHT	
	I. Allgemeine Angaben	
	1) Einteilungsschemata	2
	2) Morphologie und Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen	5
	3) Aetiologie und Pathogenese	11
	4) Seitenverteilung und Metastasierung	15
	5) Morbidität und Altersverteilung	19
	II. Diagnostik	
	1) Symptomatologie	21
	2) Diagnose und Differentialdiagnose	22
	3) Nachweis von Tumormetastasen	24
	4) klinische Stadieneinteilung	3o
	III. Therapie	
	1) Semikastration	33
	2) Lymphadenektomie	33
	3) Strahlentherapie	36
	4) zytostatische Therapie	39
C	EIGENE KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN	
	I. Allgemeine Angaben	47
	II. Diagnostik	5o
	III. Therapie	54
	IV. Behandlungsergebnisse	62
	V. Kasuistik	65
D	DISKUSSION	
	I. Klassifizierung von Hodentumoren	68
	II. Diagnostik der Hodentumoren	71
	III. Therapie der Hodentumoren	79
E	ZUSAMMENFASSUNG	96
F	VERZEICHNIS der ABKÜRZUNGEN	98
G	LITERATURVERZEICHNIS	99

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0061

A EINLEITUNG

Der Hodentumor ist eine seltene Erkrankung und tritt in einem Fall unter 5o.ooo Männern auf. Bezogen auf die Gesamtzahl der malignen Tumorerkrankungen des Mannes beträgt die Häufigkeit nur o,5 bis 2,o %.

Der Gipfel der Häufigkeitsverteilung von Hodentumoren liegt im Alter von 25 bis 35 Jahren, also in einer sonst von Tumoren noch weitgehend verschonten Altersgruppe. Das besondere Problem dieses Tumors ist die Tatsache, daß vor allem junge Männer in der aktivsten Phase ihres Lebens betroffen werden.

Aus diesem Grunde und wegen der Schwierigkeiten bei der Diagnostik und der Therapie wurden die Hodentumoren in den letzten Jahren in der Literatur stark beachtet. Die einzelnen Veröffentlichungen können aber infolge der Verwendung verschiedener Nomenklaturen und Stadieneinteilungen nur außerordentlich schwer miteinander verglichen werden.

In der vorliegenden Arbeit wird in einem ersten Teil eine Literaturübersicht zum Krankheitsbild des Hodentumors gegeben. In einem zweiten Teil erfolgt die katamnestische Auswertung des Krankengutes der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg aus den Jahren 197o bis 1977. Insbesondere werden die Möglichkeiten der Therapie sowie die Prognose bei den verschiedenen Tumorarten und Tumorstadien dargelegt.

B LITERATURÜBERSICHT

I. Allgemeine Angaben

1) Einteilungsschemata

Bereits im Altertum wurde über Erkrankungen des Hodens (HESIOD, um 7oo v.Chr.) und auch über deren operative Behandlung (AETIUS, 454 - 39o v.Chr.) berichtet. Die ersten Beschreibungen wurden aber erst 1696 von SAINT-DONAT gegeben, der in einem Hodentumor einen rudimentären Schädel mit pigmentierten Augenbechern fand. Geschwülste, die fetale Extremitäten, Knochen, Zähne und Haare enthielten, wurden dann 18o5 von PROCHSKA und 1833 von DE PERONNE beschrieben.

19o6 fand CHEVASSU unter 128 Patienten mit Tumoren des Hodens 54 "Mischtumoren" und 59 einheitlich aufgebaute Geschwülste, die er als "unizelluläre Epitheliome" beschrieb und für die er die Bezeichnung "Seminome" einführte. ASKANAZY unterteilte dann 19o7 die "Mischtumoren" entsprechend ihrem Reifegrad in die Gruppen "Teratoma embryonale" und "Teratoma adultum". Aus diesen Arbeiten und durch die Untersuchungen von v.ALBERTINI (1943), BANZER (1943) und SORBA (1946) entwickelte sich eine Einteilung der Hodentumoren, die sich an der sogenannten "Dualistischen Theorie" orientierte. Nach histogenetischen Gesichtspunkten wurde grundsätzlich unterschieden zwischen den Seminomen, als spezifischen Tumoren des Hodenepithels, und den Teratomen, als deren Ursprung ein verlagerter Keim mit der Potenz eines Eies angenommen wurde. Die Arbeiten von SORBA, v.ALBERTINI und FRIDRICH (1961) schienen diese Theorie zu bestätigen, indem sie auf die Unterschiede in der Strahlensensibilität, der hormonalen Aktivität und dem klinischen Verlauf zwischen den beiden genannten Gruppen hinwiesen. Die Fortsetzung und Verbesserung dieser Einteilung, die durch die "Testicular Tumor Panel and Registry" (TTPR) in Großbritannien erstellt wurde, beruht auf der Untersuchung von 1o5o Hodentumoren durch PUGH (196o, 1962,

1964) und durch COLLINS und PUGH (1964) sowie auf der Arbeit von MELIKOW (1965). Diese Einteilung, die vor allem in Großbritannien, Deutschland und der Schweiz gebräuchlich ist, wird in Tab. 1 wiedergegeben. In dieser Einteilung werden alle Tumoren als bösartig eingestuft.

1)	Seminom	(S)
2)	Teratom	(T)
	a) differenziertes Teratom	(TD)
	b) malignes intermediäres Teratom	(MTI)
	aa) mit differenzierten oder organoiden Anteilen	(MTI-A)
	bb) ohne differenzierte oder organoide Anteile	(MTI-B)
	c) malignes anaplastisches Teratom	(MTA)
	d) malignes trophoblastisches Teratom	(MTT)
3)	kombinierte Tumoren, die seminomatöse und teratomatöse Anteile enthalten	
4)	Sertoli-Zell-Tumor	(SCT)
5)	Tumor der interstitiellen Zellen	(ICT)
6)	Orchidoblastom	
7)	malignes Lymphom	
8)	gemischtzellige Tumoren	
9)	Metastasen	
1o)	Tumoren, die nicht in die Gruppen 1 - 9 eingeordnet werden können	

Tab. 1: Die "britische" Einteilung der Hodentumoren nach MELIKOW (1o5)

Neben dieser "britischen" Einteilung entstand aber noch eine zweite Klassifizierung, die auf den Arbeiten von WILMS (1896), OBERNDORFER (1931) und EWING (1942) aufbaute und der die sogenannte "Monistische Theorie" zugrunde lag. Diese ging von der Beobachtung aus, daß sich in manchen

Mischtumoren Abkömmlinge aller drei Keimblätter finden ließen, und erklärte dies mit der Entstehung aller Hodentumoren aus einer omnipotenten Geschlechtszelle. Die Seminome stellen nach dieser Theorie die Entwicklung der Teratome in nur eine Richtung dar. In Anlehnung an diese Theorie der Entstehung der meisten Hodentumoren aus einer Urkeimzelle führten DIXON und MOORE (1952) für diese Geschwulstart die Bezeichnung "germinal" ein.
Anhand einer Untersuchung von 922 Hodentumorpatienten entwickelten FRIEDMAN und MOORE (1947) eine vor allem in den USA verwendete Einteilung. Diese wurde 1953 von DIXON und MOORE etwas modifiziert und ist in der Tab. 2 wiedergegeben.

A)	germinale Hodentumoren	
	I	reine Seminome
	II	embryonale Carcinome, rein oder mit Seminomanteilen
	III	Teratome, rein oder mit Seminomanteilen
	IV	Teratome mit Anteilen von embryonalem Carcinom oder Chorioncarcinom oder beidem und mit oder ohne Seminomanteilen
	V	Chorioncarcinome, rein oder mit Anteilen von Seminom oder embryonalem Carcinom oder beidem
B)	nicht-germinale Hodentumoren	

Tab. 2: Die "amerikanische" Einteilung der Hodentumoren nach DIXON und MOORE (29)

In Deutschland schlug 1973 WURSTER eine weitere Einteilung vor, die sich weitgehend an der Klassifizierung von DIXON und MOORE orientierte. Durch Unterteilung in "präpuberale" und "postpuberale" Teratome sollte sie den klinischen Bedürfnissen besser entsprechen (173).

Um diese verschiedenen Einteilungen zu beseitigen und eine bessere Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen zu gewährleisten, wurde von der World Health Organization (WHO) der Versuch unternommen, eine Klassifizierung zu erarbeiten, die sowohl histopathologischen wie auch klinischen Aspekten Rechnung tragen sollte. Diese WHO-Einteilung orientiert sich am Vorhandensein morphologisch zu identifizierender Zelltypen und -muster. Diese stehen in engem Zusammenhang mit dem klinischen Verhalten der entsprechenden Tumoren. Aufgrund verschiedener Ähnlichkeiten entspricht sie in einigen Punkten der Nomenklatur der Ovarialtumoren. Diese Einteilung wurde 1977 von MOSTOFI veröffentlicht und von der WHO zur allgemeinen Anwendung empfohlen (Tab. 3).
In Tab. 4 sind die besprochenen Klassifikationen von Hodentumoren nebeneinandergestellt.

2) Morphologie und Häufigkeit der verschiedenen Tumortypen

Wegen der mangelnden Übereinstimmung der verschiedenen Klassifikationen wurde der folgenden Beschreibung die WHO-Nomenklatur zugrunde gelegt (112).

1) Seminom: Das sog. "klassische" Seminom besteht aus weitgehend uniformen, an primitive Germinalzellen erinnernden Zellen mit hellem Zytoplasma und scharfer Zellbegrenzung. Typisch sind der starke Glykogengehalt des Zytoplasmas und eine lymphozytäre Stromainfiltration. Enthält der Tumor gehäuft Mitosen oder Kernvariationen, so spricht man von einem "anaplastischen" Seminom. Das "spermatozytäre" Seminom ist durch das Fehlen von Glykogen und lymphozytärer Infiltration, durch unterschiedliche Zellgrößen und durch ein filamentöses und faseriges Bild gekennzeichnet.
2) Embryonales Carcinom: Hier imponiert ein primitiv epitheliales Bild; die Zellgrenzen sind weniger scharf und eine lymphozytäre Infiltration ist seltener. Der Tumor kann azinär, papillär, tubulär oder solide gebaut sein.

A) Germinalzelltumoren

I. Tumoren nur eines histologischen Typs
1) Seminom
2) spermatozytäres Seminom
3) embryonales Carcinom
4) Dottersack - Tumor
5) Polyembryom
6) Chorioncarcinom
7) reifes Teratom
8) unreifes Teratom
9) Teratom mit malignen Veränderungen

II. Tumoren mit Anteilen von mehr als einem histologischen Typ

---

B) Tumoren des Hodenstromas

C) Tumoren mit germinalen und Stroma - Anteilen

D) gemischtzellige Tumoren

E) Tumoren des lymphatischen und hämatopoetischen Systems

F) Metastasen

G) Tumoren des Vas deferens, des Rete testis, des Nebenhodens, des Samenstranges, der Kapsel, der Appendices und der Stützstrukturen

H) unklassifizierbare Tumoren

I) tumorähnliche Veränderungen

Tab. 3: WHO - Nomenklatur der Hodentumoren nach MOSTOFI (112)

WHO - Nomenklatur 1977	British Testicular Tumor Panel 1975	DIXON & MOORE 1953
Seminom	Seminom	Gruppe: I Seminom
spermatozytäres Seminom	spermatozytäres Seminom	
Teratom (reif, unreif)	Teratom (TD) differenziert	Gruppe: III reines Teratom ± Seminom
Teratom mit maligner Transformation, Teratom ± embryonales Carcinom	malignes Teratom, intermediär (MTI) (früher MTI-A)	Gruppe IV: Teratom mit embryonalem Carcinom ± Seminom ± Chorioncarcinom
embryonales Carcinom, adulter Typ	undifferenziertes malignes Teratom (MTU) (früher MTI-B + MTA)	Gruppe: II embryonales Carcinom ± Seminom
Polyembryom		
embryonales Carcinom, infantiler Typ	Orchioblastom, Dottersack-Tumor	
Chorioncarcinom (mit anderen Keimzelltumoren)	malignes Teratom, trophoblastisch (MTT)	Gruppe: V Chorioncarcinom ± embryonales Carcinom ± Seminom
Kombinationstumor	Kombinationstumor	siehe einzelne Gruppen

Tab. 4: Gegenüberstellung verschiedener Nomenklaturen

3) Dottersack-Tumor: Dieser Tumor wurde früher als infantiler Typ des embryonalen Carcinoms bezeichnet. Er besitzt ein loses Netzwerk, dessen Zellen kubischen bis flachen Endothelzellen ähneln und im Zytoplasma Vacuolen aufweisen. Die Zellen können Muzin, Fett oder Glykogen enthalten. Es kommen intra- und extrazelluläre PAS-positive Hyalinkörper vor.

4) Polyembryom: Es setzt sich aus sog. "Embryoidkörpern" zusammen, d.h. aus Strukturen, die einem Embryo der 2. Schwangerschaftswoche ähneln und von losem Mesenchym ungeben sind.

5) Chorioncarcinom: Dieser Tumor entspricht zytotrophoblastischen und synzytiotrophoblastischen Strukturen. Es finden sich meistens hämorrhagische Zonen.

6) Teratom: Es setzt sich aus mehreren Typen von Geweben zusammen, die den drei Keimblättern entsprechen.
   a) das reife Teratom besteht nur aus gut ausdifferenzierten Geweben, die organoide Strukturen imitieren können. Es zeigt nur selten Mitosen.
   b) das unreife Teratom enthält unvollständig differenziertes Gewebe, in dem Mitosen häufiger vorkommen. Reife Anteile sind in diesem Tumor, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, immer vorhanden.
   c) das Teratom mit malignen Veränderungen enthält maligne Anteile von Geweben, die normalerweise anderen Organen zuzurechnen wären, wie z.B. Sarkom- oder Adenocarcinom-Anteile.

7) Kombinationstumoren: Diese Tumoren können in Form jeder beliebigen Kombination der oben beschriebenen Tumortypen vorkommen. Besonders häufig ist die Kombination eines Teratoms mit einem embryonalen Carcinom. Auch Anteile von Seminom oder Chorioncarcinom finden sich oft.

8) Nicht-germinale Hodentumoren: Es handelt sich hierbei vor allem um den Leydig-Zell-Tumor, den Sertoli-Zell-Tumor und den Granulosa-Zell-Tumor. Der Leydig-Zell-Tumor besteht aus den Zwischenzellen des Hodens und enthält oft REINKE'sche Kristalle und Lipofuszin. Beim Sertoli-Zell-Tumor sind die Zellen in Tubuli angeordnet, die ein Lumen haben können oder wie im präpuberalen Hoden solide sind. Dieser Tumor

enthält oft Lipide. Der sehr seltene Granulosa-Zell-Tumor entspricht seinem Gegenstück im Ovar. Auch Kombinationen dieser drei Typen können vorkommen.

Über die Häufigkeit der einzelnen Tumortypen finden sich in der Literatur außer für das Chorioncarcinom, dessen Häufigkeit übereinstimmend mit 1 - 4 % angegeben wird (2o, 53, 125, 126), recht unterschiedliche Angaben. So fand MOSTOFI (1973) für die Häufigkeit des Seminoms Angaben zwischen 35 und 71 % (111), und VAHLENSIECK (1973) stellte fest, daß der Anteil der Seminome statt wie früher mit 6o % heute nur noch mit 3o % und der Anteil der Teratome statt mit 3o % heute mit 6o % angegeben wird (163). Tab. 5 zeigt die Verteilung der Hodentumoren. Dabei sind die Zahlen für die Gruppe der Teratome wegen der Verwendung unterschiedlicher Nomenklaturen nur bedingt vergleichbar. Tab. 6 läßt die Entwicklung der Häufigkeit der Seminome in den letzten 25 Jahren erkennen.

	Semi-nome	embry. Carc.	Tera-tome	Chorion -Carc.	sonst.
DIXON & MOORE, 1952	34 %	22 %	41 %	2 %	1 %
PATTON & MALLIS, 1959	37 %	31 %	25 %		
SIGEL & HELD, 1965	37 %	2o %	35 %	2 %	6 %
LEADBETTER, 1958	5o %	2o %	3o %	1 %	

Tab. 5: Häufigkeit der verschiedenen histologischen Tumortypen (mod. aus 52)

Zwischen dem Manifestationsalter und der histologischen Tumorart besteht ein Zusammenhang. Während der Gipfel der Häufigkeitsverteilung für die nicht-seminomatösen Hodentumoren in der Altersgruppe der 2o- bis 3o-Jährigen liegt, kommen die Seminome eher im Alter zwischen 3o und 4o Jahren

vor und treten im Kindesalter so gut wie nie auf. Tab. 7 zeigt das Durchschnittsalter der Patienten bezogen auf die Tumorart.

DIXON & MOORE (29)	1953	5o,o %
ROBSON et al. (125)	1965	37,8 - 48,2 %
RÖHL & HOCHBERG (126)	1968	58,9 %
BRUNNER (2o)	197o	41,1 %
BRADFIELD et al. (18)	1973	42,1 %
VAHLENSIECK (163)	1973	3o,o %
EIGENE FÄLLE	1977	28,o %

Tab. 6: Häufigkeit der reinen Seminome bezogen auf die Gesamtzahl der Hodentumoren

	Durchschnittsalter in Jahren	
	Seminome	nicht-seminomatöse Hodentumoren
BRADFIELD et al. (18) 1973	29	22 - 25
PATTON & MALLIS (119) 1959	3o,7	26,1 - 26,6
STAEHLER et al. (154) 1975	35,2	24,o - 27,2
KAPLAN et al. (77) 1951	37,7	26,3 - 33,o
KENNY et al. (85) 1974	38,5	31,1
EIGENE FÄLLE	34,4	29,2

Tab. 7: Durchschnittsalter der Patienten mit Seminomen bzw. nicht-seminomatösen Hodentumoren

Die germinalen Tumoren machen mit 8o - 97 % aller Fälle den größten Teil der Hodentumoren aus (18, 29, 41, 87, 1o6, 111, 163, 173). Ihre Häufigkeit zeigt Tab. 8.

	germinale Hodentumoren	nicht-germ. Hodentumoren
Testicular Tumor Panel & Registry	89,o %	11,o %
Canadian Academy of Urologic Surgeons	94,5 %	5,5 %
BRADFIELD et al.	96,8 %	3,2 %
PATTON & MALLIS	97,6 %	2,4 %
EIGENE FÄLLE	98,7 %	1,3 %

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung germinaler und nicht-germinaler Hodentumoren (18, 125)

3) Aetiologie und Pathogenese

Die Aetiologie der Hodentumoren ist unbekannt. Es werden jedoch einige disponierende Faktoren, wie z.B. der Maldescensus testis diskutiert.

Da sich bei sehr vielen Patienten mit einem Maldescensus des Hodens ein mechanisches Hindernis nicht nachweisen läßt, liegt es nahe, hier eine Art "Systemerkrankung" des männlichen Genitalapparates anzunehmen. Es scheint daher nicht verwunderlich, daß sich in solchen "fehlentwickelten" Hoden relativ häufiger ein Tumor finden läßt als in "normalentwickelten".

Als Erklärung der Entstehung von Tumoren in maldescendierten Hoden stellt MOSTOFI (1973) fünf verantwortliche Faktoren zur Diskussion (111):

1) eventuell vorhandene abnorme Germinalzellen,
2) erhöhte Temperatur gegenüber der normalen Lage im Skrotum,
3) Interferenzen der Blutzufuhr,
4) endokrine Störungen und schließlich
5) eine Gonadendysgenesie.

Außerdem werden der erhöhte Druck sowie häufige, kleine Traumatisierungen durch die umliegende Muskulatur als Faktoren

diskutiert, die der Tumorentwicklung förderlich sein könnten. Die Tatsache, daß bei einseitigem Maldescensus auch für den kontralateralen, normal descendierten Hoden ein gegenüber beidseits normal descendierten Hoden erhöhtes Tumorrisiko besteht, spricht jedoch dafür, daß neben den lokalen auch systemische Faktoren zu diesem erhöhten Risiko beitragen (1o).

Legt man die in Tab. 9 genannten Zahlen über die Häufigkeit von Kryptorchismus bei Hodentumorpatienten zugrunde und nimmt für den Kryptorchismus eine Inzidenz von o,25 % an (111), so ergibt sich ein 15 bis 5o mal höheres Tumorrisiko für Patienten mit Maldescensus gegenüber solchen mit normal descendierten Hoden (1o, 25, 29, 111). Bei Leistenhoden beträgt dieses Entartungsrisiko etwa 1 : 8o, während es bei Abdominalhoden mit etwa 1 : 2o noch einmal vierfach höher ist (16, 41, 87, 145). Eine erfolgreich durchgeführte, operative Verlagerung des Hodens in das Skrotum verringert das Entartungsrisiko zwar, es ist aber gegenüber normal descendierten Hoden immer noch erhöht (16, 41, 87, 145).

		Fallzahl	davon mit Maldescensus
MOSTOFI	1973 (111)	2ooo	3,6 %
KAPLAN et al.	1951 (77)	158	4,o %
KENNY et al.	1974 (85)	174	5,o %
STAEHLER et al.	1975 (154)	164	8,6 %
LEE & PEREZ	1974 (94)	68	11,8 %
KÖRNER	197o (87)	42	25,o %
EIGENE FÄLLE		75	8,o %

Tab. 9: Anteil der Patienten mit Maldescensus testis an der Gesamtzahl der Hodentumorpatienten

Entwickelt ein Patient mit einem Maldescensus einen Hodentumor, so handelt es sich in etwa 8o % der Fälle um ein Seminom (87, 145). MORRISON (1976) konnte hier einen signifikant (p = o,o4) erhöhten Anteil der Seminome von

65 % gegenüber sonst 38 % feststellen (110).

Die Frage, ob ein Trauma die Entstehung eines Hodentumors auslösen kann, war lange Zeit umstritten. 1978 konnten jedoch HEISING und ENGELKING bei Durchsicht der Literatur keinen einzigen Fall finden, in dem das Trauma als auslösende Ursache für den Hodentumor als gesichert betrachtet werden konnte (55). Ein Kausalzusammenhang wird heute von den meisten Autoren abgelehnt (41). Daß dennoch 8 bis 25 % der Patienten ein Trauma in der Anamnese angeben (55, 125), dürfte damit zusammenhängen, daß viele Patienten erst durch das Trauma auf die Veränderungen am Hoden aufmerksam werden und diese dann ihrem Kausalitätsbedürfnis folgend mit dem Trauma in Verbindung bringen. Es wird jedoch für möglich gehalten, daß durch das Trauma die lokale Ausbreitung des Tumors begünstigt werden kann (55). Die von WILLIS (1934) und von GANINA (1964) durchgeführten, tierexperimentellen Versuche, durch Traumatisierung einen Hodentumor hervorzurufen, blieben erfolglos (55).

Für eine gewisse Beteiligung des Endokriniums bei der Entwicklung der Hodentumoren gibt MOSTOFI (1973) folgende Indizien an (111):

1) Die Tumorinduktion durch Zinksalzinjektionen bei Hühnern ist nur während der Sekretion hypophysärer Gonadotropine möglich.
2) Hodentumoren kommen beim Mann am häufigsten in der Phase der stärksten Androgenaktivität vor.
3) Hodentumoren produzieren manchmal Gonadotropine.
4) Manche Patienten weisen eine Erhöhung der hypophysären Gonadotropine auf, die auch nach der Semikastration bestehen bleibt.
5) Androsteron fördert in der Gewebekultur das Wachstum mancher Tumoren.
6) Der histologische Tumortyp scheint vom Reifegrad des Hodens abhängig zu sein.

Ob auch genetische Faktoren eine Rolle spielen, ist nicht geklärt. Die Beobachtung von Hodentumoren bei eineiigen Zwillingen, Brüdern und auch bei Vater und Sohn könnten dafür sprechen.
Auf ein erhöhtes Tumorrisiko nach einer Orchitis im Rahmen einer Parotitis epidemica wird hingewiesen (41, 46).

Im Hinblick auf die Pathogenese der Hodentumoren gehen die meisten Autoren heute davon aus, daß sich die germinalen Tumoren aus einer gemeinsamen Stammzelle mit der universellen Potenz eines Eies entwickeln. Hierfür sprechen die Möglichkeit der Differenzierung in trophoblastische und somatische Elemente sowie die Häufung der sonst eher seltenen teratoiden Tumoren in den Gonaden.
Die verschiedenen histologischen Tumortypen resultieren nach dieser Theorie aus der Möglichkeit der Entwicklung nur eines, zweier oder aller drei Keimblätter und aus dem unterschiedlichen Differenzierungsgrad. So soll bei einfacher Proliferation der Stammzelle ohne weitere Differenzierung ein Seminom entstehen. Kommt es dagegen durch irgendeinen Reiz zur Differenzierung, so soll sich entsprechend der embryonalen Entwicklung zunächst ein embryonales Carcinom entwickeln. Durch weitere Differenzierung der somatischen Anteile würde dann ein Teratom mit mehr oder weniger deutlichem organoidem Erscheinungsbild, durch Differenzierung in Richtung auf trophoblastische Strukturen ein Chorioncarcinom entstehen. Da diese Vorgänge sich gegenseitig nicht ausschließen, kommt es relativ häufig zur Ausbildung von gemischten Tumoren.
In wieweit Übergänge von der einen zur anderen Tumorart möglich sind, ist noch nicht geklärt. Allgemein besteht jedoch die Auffassung, daß dies vom Seminom zum Teratom nicht der Fall ist, während es vom embryonalen Carcinom zum Teratom bzw. zum Chorioncarcinom entsprechend der oben beschriebenen Entstehungstheorie für möglich gehalten wird.

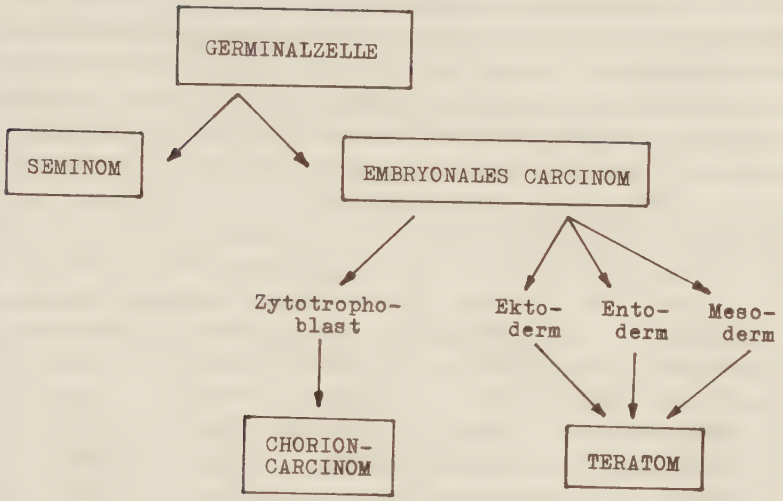

Abb. 1: Morphogenese der germinalen Hodentumoren (mod. nach DIXON & MOORE, 1952) (29)

4) Seitenverteilung und Metastasierung

Hodentumoren treten im allgemeinen einseitig auf, wobei die rechte Seite geringfügig bevorzugt zu sein scheint, wie Tab. 1o zeigt. Es kommen jedoch auch bilaterale Hodentumoren vor. Allgemein wird angenommen, daß es sich dabei in beiden Fällen um Primärtumoren handelt. Dies begründet FLICK (1958) wie folgt (39):

1) komme eine Metastasierung per continuitatem wegen der meist intakten Tunica albuginea nicht in Frage,
2) sei eine lymphogene Metastasierung wegen der fehlenden direkten Lymphbahnverbindungen unwahrscheinlich und
3) sei eine hämatogene Metastasierung in den zweiten Hoden selbst bei Chorioncarcinomen mit ausgedehnter Dissemi-nierung noch nicht beobachtet worden.

Das gehäufte Vorkommen von doppelseitigen Tumoren bei unvoll-

ständig descendierten Hoden spricht nach Ansicht von FLICK eher dafür, daß in diesen Fällen eine besondere Tumordisposition vorliege. Für die Häufigkeit des bilateralen Befalles gibt FLICK etwa 2 % an (39). Das Risiko, an einem zweiten Hodentumor zu erkranken, ist demnach mehr als 5oo mal höher als das Risiko für die Ersterkrankung.

	Fall-zahl	rechts	links
RENNER (166)	66	68 %	32 %
WACKER (166)	38	58 %	42 %
DIXON & MOORE (29)	99o	54 %	46 %
CHEVASSU (166)	1o6	53 %	47 %
BIESTERFELD (13)	81	51 %	49 %
HART (52)	4o	5o %	5o %
EIGENE FÄLLE	73	52 %	48 %

Tab. 1o: Seitenverteilung der Hodentumoren

LEE & PEREZ, 1974 (94)	5 / 67	7,o %
PATTON & MALLIS, 1959 (119)	4 / 51o	o,8 %
STAEHLER et al., 1975 (154)	3 / 164	1,8 %
KAPLAN et al., 1951 (77)	2 / 154	1,3 %
EIGENE FÄLLE	2 / 75	2,7 %

Tab. 11: Häufigkeit bilateraler Hodentumoren

Die Hodentumoren metastasieren in der Regel zuerst lymphogen. Jedoch setzt besonders das Chorioncarcinom oft auch primär hämatogene Metastasen. Nach GOLBEY (197o) und BORSKI (1973) können aber auch embryonale Carcinome primär hämatogen metastasieren (16, 49).

Die Anlage des Hodens und seiner Lymphbahnen entwickelt sich zunächst im Bereich der embryonalen Genitalleiste in Höhe der Urniere. Von dort wandert der Hoden im Laufe seiner Entwicklung in das Skrotum. Dabei wachsen die Lymphgefäße mit, die Lymphknoten bleiben jedoch an ihrem Ursprungsort liegen. Dementsprechend ziehen beim Erwachsenen etwa 4 bis 8 Lymphbahnen mit dem Samenstrang vom Hoden nach cranial. Sie anastomosieren untereinander und verlaufen mit den Vasa spermatica, bis diese den Ureter kreuzen. Dort trennen sie sich von den Blutgefäßen und verlaufen fächerförmig zu ihren primären Lymphknoten, die nach den Arbeiten von JAMIESON und DOBSON (1910) sowie von WAHLQUIST et al. (1966) vor und neben der Aorta und der Vena cava liegen (70, 167). CHIAPPA et al. (1966) und HERMANEK et al. (1978) fanden unterhalb des linken Nierenstieles eine Lymphknotengruppe, die sie in Übereinstimmung mit FRALEY et al. (1977) für die regelhafte, primäre Filterstation des testikulären Lymphabflusses halten (40, 58). Die Lokalisation dieser ersten Filterstation ist in Abb. 2 dargestellt.

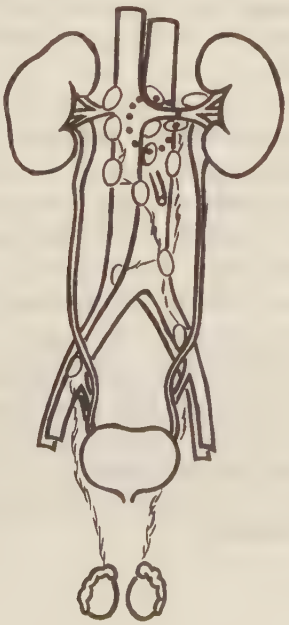

Abb. 2:

Primäre Lymphknotenstationen des Hodens

(Der punktierte Kreis bezeichnet den Bereich der von FRALEY et al. angenommenen ersten Filterstation) (40)

Nach Befall der beschriebenen ersten Lymphknotenstation erfolgt nun der weitere Abfluß der verschleppten Tumorzellen über sog. "sekundäre" Lymphknoten (7o) in die Cysterna chyli und den Ductus thoracicus oder auch in mediastinale oder supraclaviculäre Lymphknoten (16). Es besteht auch die Möglichkeit des Rückflusses infolge zentraler Verlegung des normalen Abflußweges.
Nachdem die Tumorzellen über den Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangt sind, treten als erste Organmetastasen in der Regel Lungenmetastasen auf (16). Weitere Absiedlungsorte sind vor allem die Leber, das Gehirn, die Knochen und das Mesenterium.

Metastasen in den inguinalen Lymphknoten sind bei normalen Abflußverhältnissen nicht möglich, da die Lymphdrainage des Hodens zu diesen keine Verbindung hat (138). Dennoch können vor allem nach skrotalen und inguinalen Operationen, wie z.B. Herniotomien, Orchidopexien, Hodenbiopsien etc. solche Verbindungen zwischen den inguinalen Lymphbahnen und denen des Hodens entstehen. Aus diesem Grund ist bei dem Verdacht auf einen Hodentumor eine Biopsie des Hodens auf jeden Fall kontraindiziert !

Der histologische Befund von Metastase und Primärtumor stimmt in der Regel überein. Dies gilt besonders für das wirklich "reine" Seminom, sodaß nach Meinung von DIXON und MOORE sowie von MAIER und SULAK (1973) anders lautende Befunde darauf zurückzuführen sind, daß die primäre Diagnose eines "reinen" Seminoms nicht richtig war und kleine nicht-seminomatöse Anteile übersehen wurden (29, 101). Das embryonale Carcinom metastasiert zu 9o % in seiner ursprünglichen Form, doch können auch choriale Anteile gefunden werden. In Metastasen eines Teratoms finden sich relativ häufig Anteile eines embryonalen oder eines Chorion-Carcinoms (6). Mischtumoren können selbstverständlich in Form aller in ihnen enthaltener histologischer Typen metastasieren.

5) Morbidität und Altersverteilung

Ein Hodentumor tritt bei einem bis zwei von 5o.ooo Männern auf (11, 31, 162, 173). Die Tumoren des Hodens sind zu 9o bis 99 % als maligne anzusehen (1o6, 173) und machen etwa o,5 bis 2,o % aller bösartigen Geschwülste beim Mann aus (41, 128, 135, 165). Ihr Anteil an der Zahl der Tumoren des männlichen Urogenitaltraktes beträgt 9,5 bis 13,o % (14o, 162, 173).

Hodentumoren finden sich hauptsächlich bei Angehörigen der weißen Rasse, während Neger und Asiaten selten betroffen sind (29, 111). In der Bundesrepublik Deutschland kommt es zu etwa 8oo bis 1ooo Neuerkrankungen pro Jahr (31). Der Anteil der Todesfälle durch Hodentumoren bezogen auf die Gesamtzahl der Tumortodesfälle beträgt ca. o,67 % in den USA und ca. o,4 % in der Bundesrepublik Deutschland (29, 173).

Prinzipiell können Hodentumoren in jeder Altersgruppe auftreten. So wurden sie bei über 8o-jährigen Patienten, aber auch bei einer Frühgeburt (Mens VIII) beobachtet (52). Dennoch zeigen die Hodentumoren einen deutlichen Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 2o- bis 4o-Jährigen. 8o % der von DIXON und MOORE untersuchten Hodentumorpatienten waren zwischen 18 und 44 Jahre alt (29). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Hodentumoren wurde von KAPLAN et al. (1951) mit 35 Jahren und von PATTON und MALLIS (1959) mit 27,9 Jahren angegeben (77, 119). Die Verteilung der Hodentumoren auf die einzelnen Altersgruppen zeigt Abb. 3.

In der Altersgruppe zwischen 2o und 4o Jahren zählen die Hodentumoren trotz ihrer Seltenheit neben den Leukämien und den malignen Lymphomen zu den häufigsten Tumorerkrankungen (31). Der Anteil der Hodentumoren an der Gesamtzahl der Krebserkrankungen in den verschiedenen Altersgruppen ist in Tab. 12 am Beispiel weißer Angehöriger der US-Armee dargestellt.

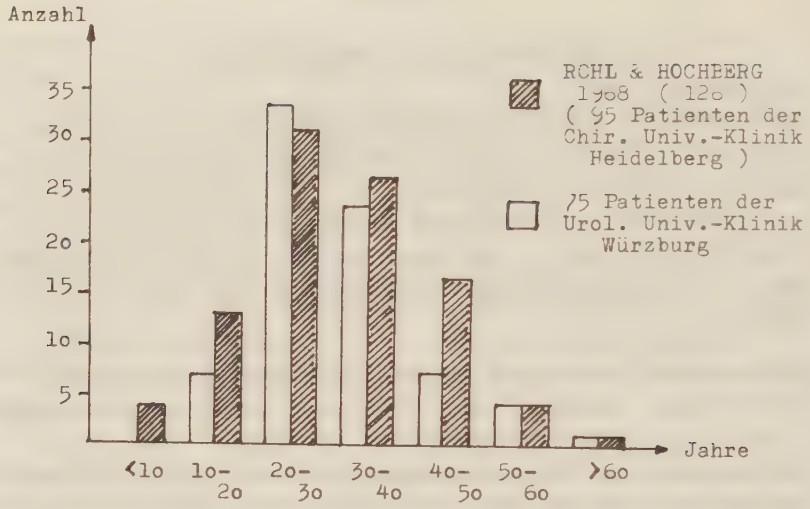

Abb. 3: Altersverteilung der Hodentumoren

Alter	Hodentumoren in % aller Krebserkrankungen
2o	5,2
2o - 24	9,9
25 - 29	13,2
3o - 34	11,o
35 - 39	6,2
4o - 44	3,4
45	o,6

Tab. 12: Anteil der Hodentumoren an der Gesamtzahl aller Krebserkrankungen bei Männern in verschiedenen Altersgruppen (nach DIXON und MOORE, 1959) (29)

II. Diagnostik

1) Symptomatologie

Das häufigste Frühsymptom des Hodentumors ist die allmählich zunehmende Schwellung des Hodens. Gelegentlich bemerken die Patienten nur einen kleinen konsistenzvermehrten Knoten im Hoden. Meistens ist der Hodentumor jedoch bei der Erstuntersuchung bereits so groß, daß er zu Leistenbeschwerden und zu einem Schweregefühl im Skrotum führt. In Lehrbüchern und vielen Publikationen wird immer wieder angegeben, daß diese Schwellung typischerweise schmerzlos sei (3, 41, 97, 1o6, 126, 154, 164). Dennoch gehen fast ein Drittel der Patienten wegen der Schmerzen zum Arzt (Tab. 13). Nach DIXON und MOORE sind die Schmerzen das zweithäufigste und das einzige prognostisch bedeutsame Symptom der Hodentumoren (29). In diesem Zusammenhang weist FROHMÜLLER (1973) darauf hin, daß sowohl die Einblutung in den Tumor durch die resultierende Kapselspannung als auch die allerdings seltene Infiltration von Nebenhoden und Hodenhüllen Schmerzen verursachen (41).
Nach VAHLENSIECK (1976) treten bei 2o bis 25 % der Patienten Schmerzen auf; auch eine Epididymitis kann vorgetäuscht werden (161, 163). MERIDIES (1976) beobachtete außerdem in einigen Fällen eine Atrophie des Hodens (1o6). Eine schmerzhafte Gynäkomastie spricht für einen hormonaktiven Tumor. In der Regel handelt es sich dabei um ein Chorioncarcinom (31, 41, 135, 164).
Als Symptome für eine bereits erfolgte Metastasierung können ein Gewichtsverlust und eine Leistungsminderung bestehen. Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten können Schmerzen in der Lumbal- oder Sakralregion und eine Dysurie infolge Ureterobstruktion hervorrufen. Erbrechen, Kopfschmerzen und Müdigkeit treten infolge drohenden Nierenversagens bei Harnstauungsnieren auf. Auch Extremitätenschwellungen infolge Obstruktion der Vena cava kommen vor. Lungenmetastasen können sich durch hartnäckigen Reizhusten und Dyspnoe bemerkbar

machen. Beschwerden und Schwellungen im Bereich des Halses deuten auf Beteiligung der supraclaviculären Lymphknoten hin. Zerebrale Symptome weisen auf Hirnmetastasen hin.

BORSKI,	1973 (16)	18,0 %
KAPLAN et al.,	1951 (77)	20,3 %
VAHLENSIECK,	1976 (161)	20 - 25 %
ROBSON et al.,	1965 (125)	25,0 %
BRADFIELD et al.,	1973 (18)	30,8 %
RÖHL & HOCHBERG,	1968 (126)	38,0 %
EIGENE FÄLLE		29,3 %

Tab. 13: Häufigkeit von Schmerzen bei Hodentumoren

2) Diagnose und Differentialdiagnose

Die Untersuchung beginnt mit einer vorsichtigen Palpation des Hodens. Dabei ist meist eine gleichmäßige Vergrößerung eines Hodens mit glatter Oberfläche und vermehrter Konsistenz tastbar. Es kann jedoch auch lediglich ein kleiner, konsistenzvermehrter Knoten vorliegen. Wenn der Tumor noch nicht zu groß ist, ist die Skrotalhaut unverändert und in typischer Weise faltbar. (15, 164). Die Diaphanoskopie ist negativ. In ca. 10% der Fälle liegt eine begleitende Hydrocele vor. Wegen der Gefahr der Tumorzellverschleppung in die skrotalen Lymphbahnen ist ihre Punktion kontraindiziert (41, 106, 161). Bei Verdacht auf einen Hodentumor ist daher die operative Freilegung des Hodens von einem hohen Inguinalschnitt aus angezeigt. Die Durchführung der routinemäßigen Labordiagnostik mit rotem und weißem Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Elektrolyten, Phosphatasen etc. erscheint wenig hilfreich (161). Dagegen kann die Bestimmung der sog. "Serum-Marker", alpha-Fetoprotein und beta-HCG, auf die noch näher eingegangen werden wird, sowohl für die Diagnose als auch für die Stadien-

einteilung und die Verlaufskontrolle nützlich sein.

Differentialdiagnostisch kommen neben Mißbildungen eigentlich alle Erkrankungen des Skrotalinhaltes in Betracht:

1) Die akute Epididymitis, in deren Vorgeschichte sich häufig ein Harnwegsinfekt findet, geht mit einer akut auftretenden Schwellung, Rötung und starken Schmerzen einher. Der Nebenhoden ist vom Hoden oft nicht abgrenzbar. Es besteht hohes Fieber. Bei der chronischen Epididymitis ist die Symptomatik weniger dramatisch. Bei der tuberkulösen Epididymitis können zusätzlich rosenkranzartige Veränderungen des Samenstranges, Verbackensein von Nebenhoden und Skrotalhaut sowie Fistelbildungen beobachtet werden. (86, 97, 164).
2) Die Orchitis kommt vor allem bei Viruserkrankungen, wie z.B. Mumps, aber auch bei Malaria, Scharlach und Typhus abdominalis vor. Die Symptome bestehen in schmerzhafter Schwellung, Rötung und meist hohem Fieber bei meist nicht abgrenzbarem Nebenhoden. (86, 97, 164).
3) Die Hodentorsion tritt vorwiegend bei Kleinkindern und in der Präpubertät mit plötzlich auftretenden, ungewöhnlich starken Schmerzen und nachfolgender Schwellung und Rötung auf. Das PREHN'sche Zeichen ist positiv, peritoneale Reizerscheinungen kommen vor. Typisch ist auch ein Hodenhochstand. Ein ähnliches Bild verursacht auch die Torsion der Appendix testis oder epididymidis. (86, 97, 164).
4) Für eine Hydrocele spricht eine langsam zunehmende, prallelastische, diaphanie-positive Schwellung, die meist kaum Beschwerden macht. Der gleiche Tastbefund bei negativer Diaphanoskopie spricht für eine Hämatocele. Die besonders am stehenden Patienten gut tastbare Varikocele führt meist zu einem ziehenden Schweregefühl in der Leiste. Hierbei ist der Hoden oft kleiner und weicher und steht tiefer als normal. Die meist symptomlose Spermatocele sitzt meist am Nebenhodenkopf, hat eine höckerige Oberfläche und ist diaphanie-positiv. (86, 97, 164).
5) Beim Hodeninfarkt kommt es zu einer allmählichen Größenzunahme mit Konsistenzvermehrung. Symptome einer Orchitis und eine livide Verfärbung der Skrotalhaut kommen vor.

6) Auch an Erkrankungen, die primär nichts mit dem Hoden zu tun haben, ist zu denken. So kommen differentialdiagnostisch z.B. auch ein Hodengumma, ein leukämisches Infiltrat, eine inkarzerierte Skrotalhernie oder eine Lymphabflußstörung in Betracht.

3) Nachweis von Tumormetastasen

Da der Hodentumor zu Anfang häufig kaum Beschwerden macht, wird die Erkrankung bei vielen Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Nach RÖHL und HOCHBERG lassen etwa 4o % der Patienten noch drei Monate vergehen, bis sie nach Bemerken der ersten Veränderung am Hoden zum Arzt gehen (126). MERIDIES meint sogar, daß diese Verzögerung durchschnittlich 5 bis 6 Monate betrage (1o6). Häufig vergeht aber auch noch einige Zeit nach dem ersten Arztbesuch, bis die eigentliche Diagnose gestellt wird (41).
2o bis 6o % der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose ihres Hodentumors bereits Metastasen (77, 119, 126). Hierbei handelt es sich meistens um Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren (31, 77, 154). Manche Patienten werden sogar noch vor der Diagnose des Hodentumors wegen Metastasen unbekannten Ursprunges behandelt (17).
Aus diesen Gründen ist es wichtig, bereits bei der ersten Untersuchung nach Metastasen zu fahnden. Hierfür eignen sich vor allem die folgenden Maßnahmen:

1) Eine Roentgenaufnahme der Lunge in 2 Ebenen sollte bei der Diagnose eines Hodentumors routinemäßig angefertigt werden. Metastasen stellen sich hier als scharf begrenzte Rundherde dar und werden, wenn sie multipel auftreten, als sog. "Schneeballmetastasen"bezeichnet. Im Zweifelsfall liefert die Tomographie weitere Informationen.
2) Auf einem Ausscheidungsurogramm können retroperitoneale Lymphknotenmetastasen durch die Verdrängung eines oder beider Ureteren erkannt werden. Meist erfolgt diese Verdrängung nach lateral, selten aber auch nach medial. Auch eine Ureterobstruktion oder eine Verlagerung der Nieren

kann vorkommen.

3) Auch die Cavographie kann einen Hinweis auf retroperitoneale Metastasen geben, wenn diese zu einer Impression der Vena cava inferior geführt haben.

4) Neben diesen Methoden zur indirekten Darstellung retroperitonealer Lymphknotenmetastasen hat die Lymphographie eine gewisse Bedeutung, da mit ihr die Metastasen direkt dargestellt werden können. Die Lymphographie (LG) kann vom Fußrücken aus (pedale LG) oder vom Samenstrang aus (testikuläre LG) durchgeführt werden. Die pedale LG wird im allgemeinen bevorzugt. Nach Infusion des Kontrastmittels in zuvor präparierte Lymphgefäße wird zunächst eine Roentgenaufnahme des Beckens und des Retroperitonealraumes zur Darstellung der Lymphbahnen gemacht. 24 Stunden später folgt eine Aufnahme zur Darstellung der Lymphknoten. Falls sowohl die pedale als auch die testikuläre LG durchgeführt wird, wie es einige Autoren empfehlen, sollte die pedale etwa 8 bis lo Tage nach der testikulären angefertigt werden (47, 75, 119, 159). Es besteht die Gefahr nicht-traumatischer Fettembolien und allergischer Reaktionen.

5) Für die Diagnostik retroperitonealer Metastasen geben DOUWES et al. (1978) sowie HUTSCHENREITER und WEITZEL (1979) die Sonographie als wertvolle, den Patienten nicht belastende Untersuchungsmethode an (31, 71).

6) Wie einige andere Autoren so führen auch MAIER und MITTEMEYER (1977) bei Hodentumoren im Stadium II eine Biopsie der supraclaviculären Lymphknoten durch, um dort nach Tumorabsiedlungen zu suchen (loo).

7) In letzter Zeit hat die Bestimmung sog. "Tumor-Marker" im Serum der Patienten stark an Bedeutung gewonnen. Bei diesen Tumor-Markern handelt es sich um das alpha-Fetoprotein (AFP) sowie um das beta-Human-Chorion-Gonadotropin (beta-HCG).

Das AFP ist ein Glykoprotein (Molekulargewicht = 7o.ooo), das in der Fetalperiode vieler Spezies in Leber, Gastrointestinaltrakt und Dottersack gebildet wird. Der AFP-Titer nimmt mit fortschreitender Entwicklung ab, so daß etwa ein Jahr nach

der Geburt beim Menschen normalerweise nur noch etwa 16 ng/ml nachweisbar sind. Wie Tab. 14 zeigt, ist dieser Wert jedoch bei einigen tumorösen und Leber-Erkrankungen erhöht. Aus dieser Tab. geht hervor, daß das AFP zwar kein für Hodentumoren spezifischer Marker ist, bei diesen jedoch relativ häufig vorkommt.

Erkrankung	% der Fälle mit erhöhtem AFP-Wert
Leberzellcarcinom	7o - 9o %
Teratocarcinom des Hodens	75 %
Virushepatitis	27 %
Pankreascarcinom	24 %
Magencarcinom	15 %
Laennec'sche Leberzirrhose	15 %
Bronchialcarcinom	7 %
Koloncarcinom	3 %

Tab. 14: Häufigkeit erhöhter alpha-Fetoprotein-Werte bei verschiedenen Erkrankungen (nach LANGE und FRALEY, 1977) (93)

Das beta-HCG ist ebenfalls ein Glykoprotein (Molekulargewicht = 3o.ooo), das normalerweise von bestimmten Zellen der menschlichen Plazenta gebildet wird und sich vom luteinisierenden Hormon (LH) nur in der beta-Polypeptid-Seitenkette unterscheidet. Wie Tab. 15 zeigt, kann auch der HCG-Wert bei verschiedenen Erkrankungen erhöht sein.
LANGE und FRALEY konnten zeigen, daß entgegen der früher herrschenden Meinung nicht nur Chorioncarcinome des Hodens, sondern auch die embryonalen und die Teratocarcinome sowie ihre Kombinationen zu einer Erhöhung des HCG-Wertes führen können (93). Nach KARL (1968) ist das beta-HCG beim Mann als tumorspezifisch anzusehen (78). Der Nachweis bzw. die Bestimmung des beta-HCG sollte jedoch nicht, wie früher üblich, mit den herkömmlichen Schwangerschaftstests, sondern mittels

Radioimmunoassay erfolgen, da die Schwangerschaftstests für die relativ niedrigen Werte zu wenig empfindlich sind (22, 87).

Erkrankung	% der Fälle mit erhöhtem HCG-Wert
Teratocarcinom des Hodens	65 %
Pankreascarcinom	33 %
Magencarcinom	22 %
Leberzellcarcinom	17 %
Koloncarcinom	12 %
Bronchialcarcinom	9 %

Tab. 15: Häufigkeit erhöhter beta-HCG-Werte bei verschiedenen Erkrankungen (nach LANGE und FRALEY, 1977) (93)

Die Bestimmung von AFP und beta-HCG im Serum kann bei Hodentumoren in vierfacher Hinsicht von Nutzen sein:

1) Nach LANGE und FRALEY kann die Bestimmung von AFP und beta-HCG zur Differentialdiagnostik skrotaler Schwellungen verwendet werden (93). Wie aus Tab. 16 hervorgeht, können dabei erhöhte Werte immer als Hinweis auf einen Tumor, normale Titer dagegen nicht unbedingt als Gegenbeweis gewertet werden. Letzteres ist vor allem durch die relative Seltenheit der Erhöhung bei Seminomen bedingt.
2) Für die Therapie der Hodentumoren ist es von Bedeutung, zwischen Seminomen und nicht-seminomatösen Tumoren zu unterscheiden. Zwar scheint die Ansicht einiger Autoren (92, 141), nach der Seminomträger nie einen erhöhten HCG-Wert aufweisen, in dieser Schärfe nicht zuzutreffen (93, 134), denn BARTSCH et al. (1979) fanden unter 29 Seminompatienten 7 mit erhöhten HCG-Werten (9). Dennoch konnten aber SCARDINO et al. (1976) zeigen, daß bei Seminomen eine HCG-Wert-Erhöhung bedeutend seltener ist als bei nicht-seminomatösen Hodentumoren (72). Sie beo-

bachteten aber bei keinem ihrer Seminompatienten eine Erhöhung des AFP-Wertes. Über ähnliche Ergebnisse berichten auch DOUWES et al. (31). Tab. 17 zeigt die Ergebnisse von SCARDINO et al.

Diagnose	Anzahl der Patienten	AFP-Wert und/oder HCG-Wert erhöht	AFP-Wert und HCG-Wert normal
gutartige Skrotalschwellung	24	o	24
Seminome	15	2	13
nicht-seminomatöse Hodentumoren	22	15	7

Tab. 16: Differentialdiagnostische Bedeutung der Erhöhung der AFP- bzw. beta-HCG-Werte (nach LANGE und FRALEY, 1977) (93)

Tumor-histologie	erhöhte Werte für			
	HCG	AFP	HCG und/oder AFP	HCG und AFP
Seminome	22 %	-	22 %	-
nicht-seminomatöse Hodentumoren	77 %	59 %	91 %	44 %

Tab. 17: Häufigkeit erhöhter Werte von AFP bzw. HCG bei Patienten mit nachweisbarem Hodentumor (nach SCARDINO et al., 1976) (134)

3) Auch für die Stadieneinteilung der Hodentumoren scheint nach LANGE und FRALEY die Bestimmung der AFP- und HCG-Werte von Nutzen zu sein (31, 93), wie Tab. 18 zeigt.
4) Schließlich erweist sich die Untersuchung von AFP und beta-HCG als nützlich bei der Verlaufskontrolle der Er-

krankung und bei der Beurteilung der Prognose. Nach SCARDINO et al., MAIER und SULAK sowie DIXON und MOORE sind erhöhte Werte als prognostisch ungünstiges Zeichen zu werten (29, lol, 134). KÖRNER (197o), BURCHARDT et al. (197o) und SCHRÖDER (1976) beobachteten, daß das Abfallen der beta-HCG-Titer postoperativ bzw. während der Therapie für eine radikale Entfernung des Tumors bzw. für eine erfolgreiche Behandlung spricht. Sie stellten weiter fest, daß Titer, die nicht abfallen, für ein Versagen der Therapie sprechen und daß Titer, die nach vorübergehendem Absinken erneut ansteigen, ein Hinweis auf ein Tumorrezidiv sind (22, 31, 87, 141). Nach LI et al. korreliert der beta-HCG-Titer zwar nicht mit der Größe des Tumors, zeigt aber Änderungen im Tumorwachstum oft wesentlich früher an, als es klinisch erfaßbar wäre (96). ACKERMANN und WIRTH (1979) stellten bei der Bestimmung von AFP und beta-HCG mit Testsätzen verschiedener Hersteller erhebliche Varianzen besonders im pathologischen Bereich fest. Sie fordern daher, daß zur Verlaufkontrolle immer der gleiche Testsatz verwendet und sein Name angegeben werden sollte (1).

nicht-seminomatöse Hodentumoren	Fall-zahl	AFP- bzw. HCG-Werte erhöht	normal
im Stadium I	17	1	16
im Stadium II + III	2o	16	4

Tab. 18: Stadienabhängige Häufigkeit erhöhter Werte von AFP bzw. beta-HCG (nach LANGE und FRALEY, 1977) (93)

Außer den beiden oben genannten Tumor-Markern werden noch einige andere Substanzen diskutiert, die ebenfalls bei der Diagnose von Hodentumoren eine Rolle spielen könnten. SCARDINO et al. untersuchten in dieser Hinsicht das Carcino-Embryonale Antigen (CEA), stellten aber fest, daß es bei Hodentumoren

relativ selten erhöht war und außerdem nicht mit dem Verlauf der Erkrankung korrelierte (134).
Eine Erhöhung der Gonadotropine beim Vorliegen eines Hodentumors wurde von mehreren Autoren beschrieben (29, 154). BRUNNER (197o) berichtet, daß Hodentumoren manchmal alkalische Phosphatase bilden (2o).

4) klinische Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung der Hodentumorerkrankung, die für die Auswahl der therapeutischen Maßnahmen und für die Beurteilung der Prognose und der Therapieergebnisse erforderlich ist, interessieren vor allem die Frage nach der Ausdehnung des Primärtumors, nach der Lymphknotenmetastasierung und nach dem Vorhandensein viszeraler Metastasen.
Die UICC empfahl 1974 für die Stadieneinteilung der Hodentumoren das TNM-System, das in entsprechender Variation auch für andere Tumorerkrankungen verwendet wird. Es sieht je eine Ziffer für das Stadium des Primärtumors (T), der Lymphknotenmetastasen (N) und der Organmetastasen (M) vor (174). Die einzelnen Stadien wurden, wie folgt, definiert:

T x = die vorgeschriebenen Untersuchungen für das T-Stadium - klinische Untersuchung und Semikastration - liegen nicht vor.
T o = kein Hinweis für einen Hodentumor
T 1 = der Tumor ist auf den Hoden beschränkt
T 2 = der Tumor infiltriert die Tunica albuginea
T 3 = der Tumor infiltriert Rete testis oder Nebenhoden
T 4 = Tumorinvasion in Samenstrang oder Skrotum

N x = die vorgeschriebenen Untersuchungen für das N-Stadium - klinische Untersuchung, Lymphographie, Ausscheidungsurogramm - liegen nicht vor.
N o = kein Hinweis für Lymphknotenmetastasen
N 1 = Befall eines einzelnen regionalen Lymphknotens auf der Tumorseite
N 2 = Befall kontralateraler oder bilateraler oder multipler Lymphknoten

M x = die vorgeschriebenen Untersuchungen für das M-Stadium - klinische Untersuchung, Roentgenaufnahme der Lunge, biochemische Tests - liegen nicht vor.

M o = kein Hinweis für viszerale Metastasen

M 1 = Nachweis von viszeralen Metastasen

Neben dem TNM-System existieren noch andere Einteilungssysteme, die in Tab. 19 gegenübergestellt sind.

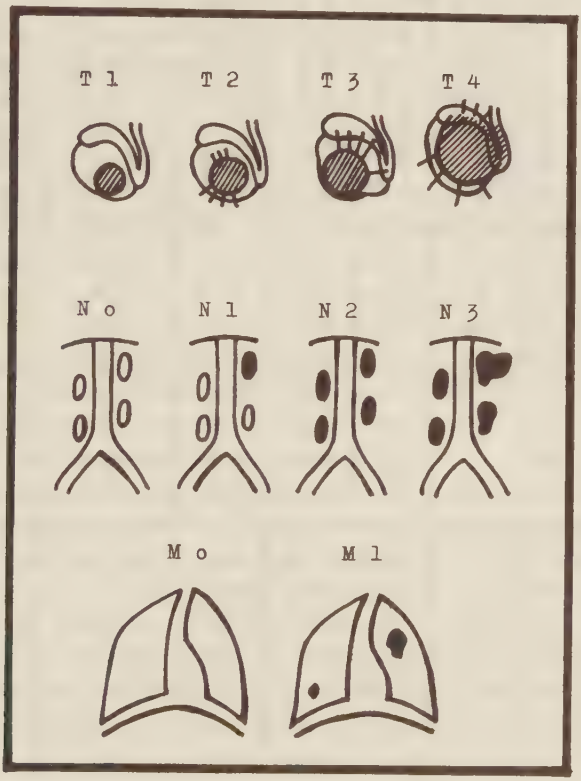

Abb. 4: Stadieneinteilung nach dem TNM-System

Sloan-Kettering-Cancer-Center	Walter-Reed-Army-Medical-Center	M.D. Anderson Hospital	Tumorzentrum Essen	Kriterien für die Stadieneinteilung
A	I A	I	I	Tumor auf den Hoden beschränkt
	I B		II A	histologisch retroperitoneale Metastasen, total entfernt; (auch inguinale Metastasen)
B	II	II	II B	retroperitoneale oder inguinale Metastasen, partiell entfernt
		III A	III	Lymphknotenmetastasen beiderseits des Zwerchfells
C	III		IV A	pulmonale Metastasen im Frühstadium (5 Metast./Lungenflügel, weniger als 2 cm Durchmesser)
		III B	IV B	ausgedehnte viszerale Metastasen (mehr als 5 Metast./Lungenflügel, mehr als 2 cm Durchmesser, Pleuritis carcinomatosa, Leber-, Gehirn- und Skelettmetastasen)
			E	primär extragonadale Lokalisation (E wird als Zusatz neben die Stadienbezeichnung gesetzt)

Tab. 19: Gegenüberstellung verschiedener Stadieneinteilungen

III. Therapie

1) Semikastration

Der erste Schritt bei der Therapie der malignen Hodentumoren besteht immer in der operativen Entfernung des vom Tumor befallenen Hodens. Die Semikastration (SK) muß von einem hohen Inguinalschnitt aus durchgeführt werden. Damit wird verhindert, daß eine Verbindung zu den skrotalen Lymphbahnen geschaffen wird, um einer Metastasierung in die sonst nicht befallenen Leistenlymphknoten vorzubeugen.
Nach Präparation des Samenstranges wird dieser möglichst weit proximal am inneren Leistenring mit einer weichen Darmklemme abgeklemmt. Dann wird der Hoden aus dem Skrotum hervorluxiert. Meist gibt bereits das makroskopische Bild Klarheit über die Diagnose. Im Zweifelsfall kann jedoch auch die Begutachtung eines Schnellschnittes abgewartet werden. Steht die Diagnose "Hodentumor" fest, so wird der Samenstrang proximal der Klemme ligiert und abgesetzt. Hoden, Nebenhoden und Samenstrang werden exstirpiert und einer histologischen Untersuchung zugeführt. Bei dieser sind möglichst viele Schnitte zu untersuchen, da in Kombinationstumoren die bösartigsten Anteile häufig nur sehr kleine Tumorbezirke einnehmen.
Über die beschriebene Durchführung und die Indikation für die Semikastration besteht in der Literatur Übereinstimmung.
Im Fall des doppelseitigen Hodenverlustes wird eine Hormonsubstitution, z.B. mit Testoviron als Depot-Injektion oder mit Proviron in Tablettenform erforderlich.
Zur Behebung des entstehenden anatomischen Defektes kann auf Wunsch des Patienten eine Silicon-Prothese implantiert werden.

2) Lymphadenektomie

Die Dissektion der retroperitonealen Lymphknoten ist eine Grundvoraussetzung für die exakte Stadieneinteilung der Hodentumoren, da mit keiner anderen Methode retroperitoneale

Lymphknotenmetastasen mit ausreichender Sicherheit nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden können. Zur Frage des therapeutischen Effektes der Lymphadenektomie (LE) gibt es unterschiedliche Auffassungen, auf die in der Diskussion näher eingegangen wird.

Bei den Seminomen wird die LE im allgemeinen nicht durchgeführt, da die Seminome und auch ihre Metastasen sehr strahlensensibel sind und daher eine Strahlentherapie meist ausreicht (35, 119, 154). Bei den nicht-seminomatösen Hodentumoren halten viele Autoren die LE zumindest in den klinischen Stadien I und II für erforderlich (18, 4o). Beim Chorioncarcinom wurde die Lymphknotenausräumung bisher wegen der primär hämatogenen Metastasierung nicht für angezeigt gehalten (119). Dagegen sollte die LE bei Mischtumoren auch dann durchgeführt werden, wenn diese Tumoren choriale Anteile enthalten (28). In der Literatur werden für die LE verschiedene Operationstechniken angegeben. Im folgenden werden die zwei wichtigsten und am häufigsten angewandten beschrieben.

1) der <u>thorakoabdominale</u>, retroperitoneale Zugang:

Diese Technik wurde zuerst von v.MIKULIZ (1896) für die Behandlung von Oesophagus- und Kardiacarcinomen beschrieben. SWEET (1947) verfeinerte das Verfahren und COOPER et al. (195o) führten über diesen Zugang die Dissektion retroperitonealer Hodentumormetastasen durch.
Der Patient wird in überstreckter Flankenposition gelagert. Die Inzision beginnt oberhalb der zehnten Rippe in der hinteren Axillarlinie und verläuft bis in den unteren Quadranten des Abdomens zu einem Punkt auf der Mitte zwischen innerem Leistenring und dem lateralen Rand des Musculus rectus abdominis. Über diesen Zugang wird eine palpatorische Kontrolle von Lunge und Mediastinum ermöglicht. Zur Untersuchung des Abdominalinhaltes wird das Peritoneum von ventral eröffnet. Nach dieser Untersuchung und dem Verschluß des Peritoneums wird das gesamte lymphknotentragende Gewebe vom Crus diaphragmatis bis zum Femoralkanal en bloc retroperitoneal reseziert.

2) der transperitoneale Zugang:

Dieses zuerst von ROBERTS (1901) angewandte Verfahren wird von mehreren Autoren, wie z.B. von STAUBITZ et al. (1974) empfohlen (157) und auch an der Urologischen Universitätsklinik Würzburg angewendet. Die Operation beginnt mit einem Medianschnitt vom Processus xiphoideus sterni bis zur Symphyse, wobei der Nabel lateral links umfahren wird. Nach Eröffnen des Abdomen wird nach viszeralen Metastasen gesucht. Kolon und Duodenum werden mobilisiert. Dann wird das parietale Peritoneum des Dünndarmmesenteriums bis zum TREITZ'schen Band gespalten. Nach Herausschlagen von Dünndarm und rechtem Kolon liegen der Retroperitonealraum und die großen Gefäße frei. Die Dissektion beginnt nun am Nierenstiel. Die von der Aorta bzw. der Vena cava, dem Nierenbecken und der hinteren Bauchwand gebildeten Taschen werden ebenso wie die großen Gefäße selbst vollständig von allen Lymphknoten gesäubert. Dabei werden die Vasa spermatica beidseits einbezogen. Als laterale Begrenzung der Ausräumung werden die Ureteren aufgesucht. Nach caudal wird die Dissektion unter Mitnahme der Arteria mesenterica inferior (157) auf der nicht befallenen Seite bis zur Gabelung der Iliacalgefäße und auf der befallenen Seite bis zum inneren Leistenring fortgesetzt.

Daß die Patienten diesen langwierigen Eingriff meist recht gut tolerieren, ist sicher auch ihrem meist jugendlichen Alter zuzuschreiben. Die Operationsmortalität wird in der Literatur übereinstimmend mit weniger als 1 % angegeben (8, 87, 145, 158). Als Komplikationen werden neben Wundinfektionen, Nahtdehiszenzen und Narbenbrüchen vor allem Verletzungen der Ureteren, der Lumbalgefäße und des Nierenstieles beschrieben. Auf die Gefahr der Ausbildung von Lymphocelen und Chylusfisteln mit Chylusaszites wird hingewiesen. STAUBITZ berichtet über einen Fall von postoperativer Ureterobstruktion durch periureterale Fibrose (158). SIGEL gibt die Duodenalnekrose als seltene Komplikation an (145). BARTELS und MÖLLER weisen auf die Gefahr postoperativer Lungenembolien hin (8). Ein postoperativer Ileus infolge Darmatonie kommt vor (146).

Eine in Anbetracht des niedrigen Alters der meisten Patienten schwerwiegende Folge der retroperitonealen Lymphadenektomie ist der postoperative Verlust der Ejakulation. Wie Tab. 2o zeigt, tritt er bei der Mehrzahl der Patienten auf. Nur in seltenen Fällen haben die Patienten nach einiger Erholungszeit später doch wieder Ejakulationen.

	Verlust der Ejakulation	Wiederauftreten der Ejakulation
HERRLINGER et al. (59)	12/31 = 39 %	-
BARTELS & MÖLLER (8)	12/17 = 71 %	-
LENZ & MERIDIES (95)	15/17 = 88 %	3/15 = 2o %
WEISSBACH et al. (172)	33/37 = 89 %	-
KEDIA et al. (82)	36/36 = 1oo %	1/3o = 3 %
EIGENE FÄLLE	38/39 = 97 %	2/38 = 5 %

Tab. 2o: Häufigkeit des Ejakulationsverlustes nach retroperitonealer Lymphadenektomie

3) Strahlentherapie

Die Strahlentherapie der Hodentumoren wird heute in Form der sog. Hochvolttherapie durchgeführt. Dabei werden ionisierende Strahlen mit einer Quantenenergie von mehr als 1 Million Elektronenvolt angewendet. Diese Hochvolttherapie hat gegenüber der Orthovolttherapie die Vorteile einer energieabhängigen größeren Tiefenwirkung und einer besseren Verträglichkeit für den Patienten. Die bessere Verträglichkeit beruht auf einer Schonung der Haut, die dosismäßig entlastet wird, und auf einer schärferen Bündelung der Strahlen. Kritische Organe, wie das Knochenmark, das Rückenmark, die Nieren etc. lassen sich weitgehend aus dem Strahlengang heraushalten. (139).

Hinsichtlich der Strahlensensibilität der Hodentumoren besteht ein Unterschied zwischen den Seminomen und den nichtseminomatösen Hodentumoren. Deshalb werden diese beiden Gruppen im folgenden gesondert besprochen.

1) Seminome:

Nach allgemein anerkannter Auffassung sind die Seminome und auch ihre Metastasen sehr strahlensensibel. Wie Tab. 21 zeigt, können in den Stadien I und II unter der Strahlentherapie Überlebensraten von 8o bis 1oo % erreicht werden (1oo, 119).

	Heilungsrate	Rückfallquote
LEE & PEREZ, 1974	98 %	6 %
YTREDAL & BRADFIELD, 1972	97 %	o %
JOHNSON, 1963	93 %	3 %
MAIER & SULAK, 1973	9o %	5 %
KUROHARA et al., 1968	85 %	?
VAN DER WERF-MESSING, 1971	81 %	18 %

Tab. 21: Ergebnisse der Strahlentherapie bei Seminomen im Stadium I und II (nach LEE und PEREZ, 1974) (94)

Zur Zerstörung von seminomatösem Gewebe ist eine Dosis von etwa 2ooo rad ausreichend (29, 77, 1oo, 119). Dennoch empfehlen verschiedene Autoren, wie z.B. SCHNEPPER (1974), vorsichtshalber bis zu 5ooo rad zu applizieren, da immer die Gefahr besteht, daß bei der histologischen Begutachtung nichtseminomatöse Anteile des Tumors übersehen wurden (91, 138, 154). Diese Dosis wird meist innerhalb von 2 bis 3 Wochen gegeben (1oo, 1o1). Bestrahlt werden immer die paraaortalen Lymphknoten beidseits sowie die ipsilateralen iliacalen und inguinalen Lymphknoten (94, 1oo, 1o1, 138). Eine Mitbestrahlung der kontralateralen inguinalen Lymphknoten wird von MAIER und MITTEMEYER (1977) empfohlen, wenn inguinale oder skrotale Operationen vorausgegangen sind (1oo, 1o1, 139). Eine Be-

strahlung der mediastinalen und supraclviculären Lymphknoten wird von MAIER und SULAK als prophylaktische Maßnahme auch im Stadium I empfohlen, von KUTTIG dagegen abgelehnt (91, 101). LEE und PEREZ sowie SCHNEPPER bestrahlen die mediastinalen und supraclaviculären Lymphknoten erst im Stadium II (94, 138, 139).

2) nicht-seminomatöse Hodentumoren:

Die nicht-seminomatösen Hodentumoren sind nach HUSSEY et al. (1977) wenig strahlensensibel. Nach ihren Ergebnissen sprechen die Teratome auf die Radiatio noch in einem geringen Prozentsatz der Fälle an, die Chorioncarcinome dagegen sind weitgehend strahlenresistent (68, 139). Nach SCHNEPPER (1978) sprechen Teratome der Gruppe MTI-A (Nomenklatur nach COLLINS und PUGH) fast so gut auf die Strahlentherapie an wie die Seminome (139). PATTON und MALLIS konnten in keinem ihrer Fälle eine Besserung der Metastasierung bei nicht-seminomatösen Hodentumoren beobachten (119).

Die Komplikationen der Strahlentherapie werden von den meisten Autoren als gering angegeben. Sie kommen bei Dosen unter 4000 rad kaum vor. HUSSEY et al. beobachteten Komplikationen in 5 % ihrer Fälle. Dabei handelte es sich einmal um eine retroperitoneale Fibrose, einmal um einen Dünndarminfarkt und zweimal um Obstruktionen im Intestinaltrakt (68). LEE und PEREZ sahen Komplikationen in 9 % ihrer Fälle. Diese waren einmal eine Strahlenperikarditis, zweimal eine unilaterale Strahlennephritis, einmal ein Myokardinfarkt und einmal eine akute tubuläre Nekrose bei gleichzeitiger intravasaler Gerinnung. Bei dem letzten Fall war auch zytostatisch behandelt worden (94). FRIEDMAN und DI RIENZO beobachteten bei ihren Patienten vor allem Reaktionen vonseiten des Magen-Darm-Traktes in Form von Dyspepsien, Gastritiden, Ulzerationen und Perforationen, die sie jedoch mit Einführung der Rotationsbestrahlung alle vermeiden konnten (91). SCHNEPPER weist auf die Schädigung der Spermiogenese im verbliebenen Hoden durch die Strahlenbehandlung hin (139).

4) zytostatische Therapie

Zytostatisch wirksame Substanzen hemmen die Entwicklung und Vermehrung schnell wachsender Zellen und können daher zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden. Da sie jedoch nicht spezifisch auf die Tumorzellen einwirken, rufen sie eine jeweils unterschiedliche Anzahl meist schwerwiegender Nebenwirkungen hervor. Diese limitieren die Dosis und die Applikationsdauer und machen "Erholungsintervalle" zwischen den einzelnen Serien erforderlich.
Die Zytostatika gehören keiner einheitlichen Substanzgruppe an, sondern rekrutieren sich aus verschiedenen chemischen Gruppen. Die bei verschiedenen anderen Tumorarten eingesetzten radioaktiven Isotope sowie die Hormone zeigen bei den Hodentumoren keine Wirkung. Zur Behandlung der Hodentumoren kommen vor allem fünf Substanzgruppen in Frage:

1) Alkylierende Substanzen, die wegen ihrer den Radioisotopen ähnlichen Effekte auch als Radiomimetika bezeichnet werden, stören die DNA-Synthese, indem sie lange Proteinketten in kürzere Moleküle aufsplittern. Auf diese Weise hemmen sie die Zellteilung. Zu dieser Gruppe zählen unter anderen Chlorambucil (LEUKERAN), Cyclophosphamid (ENDOXAN) und Ifosfamid (HOLOXAN). Diese Medikamente (außer Ifosfamid) können wegen ihrer geringen lokalen Reizwirkung auf den Magen-Darm-Trakt oral gegeben werden (9o). Sie haben vor allem bei Seminomen einen guten zytostatischen Effekt (14, 31, 49). Als toxische Erscheinungen sind zu beobachten: Alopezie, Anorexie, Nausea, Diarrhöen und Knochenmarksdepressionen. Bei Chlorambucil treten abnorme Hautpigmentierungen und Schädigungen der Spermiogenese auf (113, 123). Bei Cyclophosphamid beobachtet man häufig eine sterile hämorrhagische Zystitis (44, 9o, 113). Den alkylierenden Substanzen ist zudem eine besondere immunsuppressive Wirkung gemeinsam (113).
2) Die Antimetabolite blockieren entweder bestimmte Enzymsysteme oder führen zur Bildung von Stoffen mit verminderter Funktionsfähigkeit. Stehen diese Stoffe in Verbindung mit der DNA-Synthese, so resultiert eine zytostatische, d.h. zellteilungshemmende Wirkung (87, 113). Hierher gehören

der Folsäureantagonist Amethopterin (METHOTREXAT), der Purinantagonist 6-Mercaptopurin (PURI-NETHOL) und der Uracilantagonist 5-Fluorouracil. Ihre Toxizität zeigt sich besonders in der Myelosuppression und in Ulzerationen im Intestinaltrakt sowie einer Stomatitis. Amethopterin ist zudem hepatotoxisch und kann zu Osteoporose führen (44).

3) Unter den Antibiotika finden sich einige aus Streptomyces-Arten gewonnene Substanzen, die die RNA- oder die DNA-Synthese hemmen (113). Zu nennen sind hier besonders Actinomycin-D (LYOVAC-COSMEGEN), Bleomycin, Adriamycin und Mithramycin. Diese Medikamente wirken vor allem bei den nicht-seminomatösen Hodentumoren und hier besonders beim embryonalen Carcinom (21, 41, 49, 84). Außer dem Bleomycin (21, 143) sind sie sehr myelotoxisch (60, 113). Nausea, Erbrechen, Diarrhöen, Alopezie und eine Stomatitis kommen vor (44, 60, 79, 113, 133). Actinomycin und Bleomycin können zu akneiformen Hauterscheinungen, lange andauernden Hyperpigmentierungen, erythematösen Veränderungen und zu Pruritus führen (35, 79, 113, 143). Kombiniert eingesetzt addiert sich ihr schleimhautschädigender Effekt (21). Actinomycin kann eine respiratorische Insuffizienz ungünstig beeinflussen, eine Strahlenreaktion verstärken und hepatotoxisch wirken (66, 96). Bleomycin führt ebenso wie Mithramycin zu Hyperpyrexie mit Schüttelfrösten (84, 133, 143) und ruft in hohen Dosen eine Pneumonie und bei längerer Gabe kumulativ eine Lungenfibrose hervor. Es kann auch anaphylaktische Reaktionen provozieren (35, 44, 113, 133). Adriamycin ist kumulativ kardiotoxisch und kann polyneuropathische Beschwerden machen (113, 143). Mithramycin wurde wegen seiner außerordentlichen Toxizität einige Zeit für nicht anwendbar gehalten. Es ruft vor allem Koagulopathien mit Hämoptyse, Epistaxis, Purpura, gastrointestinalen Blutungen und hämorrhagischer Diathese hervor. Es wurden mehrere Todesfälle beobachtet (60, 84).

4) Als sog. "Mitosehemmstoffe" galten bisher die Vincaalkaloide Vincristin (ONCOVIN) und Vinblastin (VELBE) (90). Nach Untersuchungen von JELLINGHAUS et al. (1978) wirkt

Vincristin auf Zellen in der S- und G_2-Phase, nicht aber auf Zellen in der G_1-Phase. Der Effekt dieser Wirkung wird erst sichtbar, wenn die geschädigten Zellen in der Metaphase der Mitose arretiert werden. Vincristin eignet sich nach diesen Untersuchungen nicht zur Synchronisation von Tumorzellen (74). Vinblastin ist - besonders bei vorbestrahlten Patienten - stark myelotoxisch (35), während beim Vincristin die Neurotoxizität ganz im Vordergrund steht. Es kommt zu Polyneuropathien, Parästhesien, Hyporeflexie und Muskelschwäche (44). Es wurden Darmspasmen, Obstipation und paralytischer Ileus sowie das Auftreten eines SCHWARTZ-BARTTER-Syndroms beobachtet (44, 142, 144). Vinblastin ruft nicht selten Myalgien sowie Rachen- und Zahnschmerzen hervor (14o).

5) Unter den Schwermetallverbindungen kommt neuerdings dem cis-Diaminodichloroplatinum (PLATINEX) wachsende Bedeutung zu. Es handelt sich hierbei um einen anorganischen Komplex mit einem zentralen Platinatom, dessen antineoplastische Wirkung noch nicht völlig geklärt ist. Es konnten jedoch Ähnlichkeiten in der Wirkung mit den alkylierenden Substanzen gezeigt werden. Auch scheint ein Synergismus mit Cyclophosphamid und Ifosfamid bei bestimmten experimentellen Tumoren zu bestehen. Die Nebenwirkungen resultieren hauptsächlich aus der ausgeprägten Nephrotoxizität, wobei Ähnlichkeiten mit Schwermetallvergiftungen beobachtet werden. Außerdem kam es im Tierversuch zu Atrophien von Hoden, Prostata und Speicheldrüsen sowie zu Pankreatitis, Myokarditis und vorübergehendem Hörverlust. Die ototoxische Wirkung wird durch gleichzeitige Gabe des ebenfalls haarzellschädigenden Neomycinsulfates potenziert. Platinex reichert sich sehr stark in Nieren, Leber und Intestinum an, wo es unter Umständen noch nach 4 Monaten nachweisbar ist. Dagegen ist die Aufnahme in das ZNS sehr gering (127).

Die meisten der beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Zytostatika sind nach Absetzen des Medikamentes reversibel, es treten aber auch kumulative Nebenwirkungen auf, die dann die Gesamtdosis limitieren. Auch kann bei vorgeschädigten Organen

eine nicht mehr reversible Schädigung ausgelöst werden. Die Suppression des Immunsystems kann zu lebensbedrohlichen septischen Zuständen führen. Eine laufende Kontrolle von Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten ist dringend erforderlich. Auch Leber- und Nierenfunktionsprüfungen (Kreatininclearance) sollten während und nach der Therapie durchgeführt werden. Entsprechend der unterschiedlichen Toxizität der Medikamente können auch Lungenfunktionsprüfungen und die Audiometrie notwendig werden.

Darüber, welche Zytostatika bei den Hodentumoren einzusetzen sind, finden sich in der Literatur viele Angaben. Im allgemeinen wird einer Kombinationstherapie mit mehreren Medikamenten gegenüber einer Monotherapie der Vorzug gegeben. Actinomycin und Mithramycin werden jedoch auch einzeln eingesetzt (31, 6o, 66, 84, 1o8, 162). Für die Kombinationstherapie fordern EINHORN und DONOHUE (1977) sowie SEEBER (1978) die Erfüllung folgender Voraussetzungen:

1) Alle verwendeten Substanzen sollten auch einzeln gegen den Tumor wirksam sein.
2) Sie müssen in einer Dosis gegeben werden, in der sie auch als Monotherapie wirksam wären.
3) Die Medikamente sollten unterschiedliche Nebenwirkungen, d.h. keine überlappende Toxizität haben.
4) Die einzelnen Zytostatika sollten verschiedene Wirkungsmechanismen haben.
5) Für die Medikamente sollte ein klinischer Synergismus gezeigt worden sein (142, 166).

Eine derart durchgeführte Kombinationstherapie hat den Vorteil, daß im Vergleich zur Monotherapie eine größere Wirkung gegen den Tumor erzielt wird, ohne dabei eine bestimmte Toxizitätsgrenze zu überschreiten. Außerdem wirkt sich eine natürliche oder erworbene Resistenz gegen eine Substanz weniger stark oder gar nicht aus (113).

Für einige Zeit war die von LI et al. (196o) empfohlene Kombinationstherapie mit Actinomycin (ACT), Methotrexat

(MET) und Leukeran (LEU) am gebräuchlichsten. LI et al. empfahlen für die erste Serie folgende Dosierung:

LEU	lo mg/die, oral,	16 - 25 Tage lang
MET	5 mg/die, oral,	16 - 25 Tage lang
ACT	o,5 mg/die, iv,	jeweils für 5 Tage, beginnend an den Tagen 3, 12 und 21

Etwa 2 Wochen nach dieser Serie sollte die Therapie bei gleicher Dosierung (LEU und MET für 7 Tage, ACT für 5 Tage) durchgeführt werden. Dies sollte dann bis zum Verschwinden aller Krankheitszeichen jeden Monat einmal und danach jeden zweiten Monat wiederholt werden (96).
ANSFIELD et al. (1973) befürworteten die Fortführung dieser Therapie für 1 bis 2 Jahre mit einer ACT-Dosis von lo µg/kg KG/die (5). Beim Auftreten toxischer Nebenwirkungen wurde die Therapieserie unterbrochen. Frühestens nach voller Rückbildung der Nebenwirkungen wurde eine neue Serie begonnen. LI et al. brachen die Serie bei Leukozytenzahlen unter 3ooo/mm^3 oder bei Thrombozytenzahlen unter loo.ooo/mm^3 ab. Unter dieser Therapie verzeichneten sie bei 12 von 23 Patienten (52 %) einen Rückgang der Tumorgröße für einen bis 18 Monate. Nur 3 Patienten (13 %) konnten völlig von ihrem Tumor befreit werden. Die übrigen 9 Patienten wiesen nur partielle Remissionen auf.

1974 empfahlen MERRIN und MURPHY die alleinige Anwendung von ACT (o,5 mg/die über 5 Tage) mit Wiederholungen in 6- bis 8-wöchigen Abständen. Sie beobachteten hierbei in 37,5 % der Fälle ein Ansprechen auf die Therapie und eine besonders gute Wirkung auf embryonale Carcinome (lo8).

1972 schlugen HILL et al. die Monotherapie mit Mithramycin (MIT) als Dauerinfusion (3 mg/24 h) vor und führten diese so lange durch, bis die toxischen Wirkungen zu stark wurden. Dies dauerte 3 bis 91 Tage. Nach einer 4-wöchigen Pause wurde dann eine neue Serie angeschlossen. HILL et al. konnten bei 26 % der Patienten ein Ansprechen beobachten, mußten aber auch

lo Todesfälle (13,5 %) verzeichnen (6o). Auch KENNEDY (1972) gab MIT als Monotherapie, allerdings in einer individuellen Dosierung (5o µg/kg KG/die) und nur an 3 alternierenden Tagen pro Woche. Unter diesem Applikationsmodus sprachen 48,7 % der Patienten auf die Therapie an. Todesfälle durch toxische Wirkungen kamen nicht mehr vor. Außerdem zeigten embryonale Carcinome, die auf ACT oder die Kombination ACT-MET-LEU nicht angesprochen hatten, eine gute Beeinflußbarkeit. Auch der umgekehrte Weg konnte beobachtet werden. Bei vorbestrahlten Patienten konnten effektive Dosen nicht gegeben werden, da sich eine zu starke Thrombozytopenie einstellte (84).

HÖFFKEN et al. gaben 1974 eine Kombinationstherapie mit Actinomycin, Methotrexat, Endoxan und Vinblastin (bzw. Vincristin) an, unter der sie in 42 % der Fälle ein Ansprechen beobachten konnten. Dabei war allerdings die Rezidivfreiheit in keinem Fall länger als 2 Jahre (65).

Bei einer Untersuchung verschiedener Kombinationen fanden HÖFFKEN et al. (1976), daß die Seminome am besten auf alkylierende Substanzen, die embryonalen Carcinome am besten auf Actinomycin und Mithramycin ansprachen. Die Teratome sprachen in abnehmendem Maße auf Antibiotika, Vincaalkaloide und Antimetabolite und am schlechtesten auf alkylierende Substanzen an (66).

1975 untersuchten SAMUELS et al. drei verschiedene Applikationsschemata für eine Kombinationstherapie mit Vinblastin und Bleomycin (VB-1, VB-2, VB-3). Dabei erhielten sie nahezu gleiche Ansprechraten von 76 bis 78 %. Bei einer von ihnen untersuchten Therapie mit einer Fünffachkombination (bleoCOMF) lag die Ansprechrate bei 64 %. In 12 % ihrer Fälle stellten sich lebensbedrohliche Infektionen ein und 4,4 % der Patienten verstarben an toxischen Nebenwirkungen. SAMUELS et al. konnten zeigen, daß Patienten mit einer Vinblastin-Monotherapie signifikant schlechtere Resultate aufwiesen als Patienten mit einer der Kombinationstherapien (133).

1977 gaben EINHORN und DONOHUE zwei weitere Kombinationsschemata zur Therapie der Hodentumoren an:

1)

Adriamycin	75 mg/m^2 KOF, iv, alle 3 Wochen, bis zu einer Höchstdosis von 45o mg/m^2 KOF
Vincristin	1 mg, iv, einmal pro Woche
Bleomycin	3o Einh., 6 Stunden nach der Gabe von Vincristin (insgesamt über 12 Wochen)

(Wenn die Höchstdosis für Adriamycin erreicht war, wurde Actinomycin, 1 mg/die, iv, über 4 Tage, einmal pro Woche als Ersatz gegeben.)

2)

Bleomycin	3o Einh., iv, 1x/Woche über 12 Wochen
Vinblastin	o,2 mg/kg KG/die, iv, 6 Stunden vor der Gabe von Bleomycin, für 2 Tage alle 3 Wochen (insgesamt fünfmal)
cis-Platinum	2o mg/m^2 KOF/die als 15-min-Infusion für 5 Tage alle 3 Wochen (insges. 3x)

(zudem wurde zur Anregung des Immunsystems in der 1., 2. und 3. Woche nach jeder Vinblastingabe Bacille-Calmette-Guerin eingeritzt.
Nach den ersten 12 Wochen wurde die Therapie über 2 Jahre mit einer Vinblastindosierung von o,3 mg/kg, einmal alle 4 Wochen, fortgesetzt.)

Unter der ersten Therapie sahen EINHORN und DONOHUE in 7 von 8 Fällen ein Ansprechen, wobei allerdings nur 2 Patienten völlig von ihrem Tumor befreit werden konnten. Unter der zweiten Therapie sprachen alle 2o Patienten an und es konnten 12 Patienten für 6 bis 18 Monate tumorfrei gemacht werden. Für das cis-Platinum verzeichneten EINHORN und DONOHUE eine starke Nephrotoxizität, die in einem Fall eine Dialyse wegen akuten Nierenversagens notwendig machte und in einem Fall zum Tode des Patienten führte (35).
Nach SEEBER (1978) kann dieser Nebenwirkung mit einer NaCl-Diurese mit 25oo ml einer o,9 %igen NaCl-Lösung vorgebeugt werden (142).

1978 verglichen SPIGEL et al. zwei Zytostatikakombinationen (Vinblastin - Bleomycin bzw. Actinomycin - Vincristin - Bleomycin). Dabei entsprach die Dosierung etwa den bisher beschriebenen Schemata; lediglich die Vinblastindosis lag etwas höher als bei anderen Autoren. Für die Zweierkombination erhielten SPIGEL et al. eine Ansprechrate von 65 % und für die Dreierkombination eine Rate von 60 % (153).

Wegen guter Erfolge mit der Monotherapie mit cis-Platinum bzw. Adriamycin empfahl SEEBER 1978, diese beiden Medikamente zu kombinieren. (Adriamycin: 60 mg/m^2 KOF an Tag 1; cis-Platinum: 20 mg/m^2 KOF/die an fünf aufeinanderfolgenden Tagen). Hierbei beobachtete er eine Ansprechrate von 80 % (12/15 Patienten), wovon 66,7 % Totalremissionen waren. Bei Nichtansprechen schlug SEEBER vor, einen Therapieversuch mit der Kombination VB-3 nach SAMUELS zu unternehmen. Dabei sprachen nochmals 18 % der Patienten auf die Therapie an. Bei umgekehrtem Vorgehen konnte SEEBER sogar in 52 % der Fälle ein Ansprechen auf die alternative Therapie verzeichnen (142).

Die Intervalle zwischen den einzelnen Serien sind natürlich stark vom Abklingen der toxischen Nebenwirkungen abhängig zu machen. Dennoch ist nach SEEBER und SCHMIDT (1975) darauf zu achten, daß die nächste Serie eingeleitet wird, bevor auch der Tumor Zeit hatte, sich zu erholen, d.h. seine Anfangsgröße vor der letzten Serie wieder zu erreichen. Schließlich handelt es sich bei der Verkleinerung der Tumormasse nur um eine prozentuale Reduktion, da immer nur die Zellen in bestimmten Phasen des Zellzyklus beeinträchtigt werden. Zellen, die sich in der sog. "Ruhephase" befinden, werden nicht betroffen (136). Grob gesprochen gilt außerdem, daß Tumoren umso besser auf die Chemotherapie ansprechen, je kleiner sie sind. Das bedeutet nicht, daß nicht mitunter auch große Tumoren gut zu beeinflussen sind (65). Häufig sprechen Lungenmetastasen besser auf die Chemotherapie an als die retroperitonealen Metastasen. Dies könnte auf die bessere Blutversorgung der Lungenmetastasen zurückzuführen sein (21, 133, 143).

C EIGENE KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNGEN

I. Allgemeine Angaben

An der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg wurden in der Zeit von 197o bis 1977 75 Patienten mit Hodentumoren behandelt.
Im Sommer 1978 wurden 56 dieser Patienten nachuntersucht. Die Krankenunterlagen aller 75 Patienten konnten ausgewertet werden.

Alter	Anzahl	Prozent	
14 - 25 Jahre	2o	26,7 %	} 92,o %
26 - 35 Jahre	39	52,o %	
36 - 45 Jahre	1o	13,3 %	
46 - 55 Jahre	3	4,o %	
über 55 Jahre	3	4,o %	
Summe	75	1oo,o %	

Tab. 22: Altersverteilung der Hodentumorpatienten (Urol. Univ.-Klinik Würzburg, 197o - 1977)

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 3o,8 Jahre. 72 % der Patienten waren zwischen 2o und 4o Jahre alt. Der jüngste Patient war 14, der älteste 71 Jahre alt. 2o Patienten waren jünger als 25 Jahre (26,7 %). 59 Patienten waren nicht älter als 35 Jahre (78,2 %). Nur 6 Patienten waren älter als 45 Jahre (8 %). Die Altersverteilung ist in Tab. 22 dargestellt und entspricht den Angaben in der Literatur.
Entsprechend dem unterschiedlichen Manifestationsalter der einzelnen Tumortypen betrug das Durchschnittsalter der Seminom-Patienten 34,4 Jahre, das der Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren 29,2 Jahre. Auch dies eintspricht den Angaben in der Literatur.

Bei 38 Patienten (5o,7 %) war der Tumor im rechten, bei 35 (46,7 %) im linken Hoden lokalisiert. 2 Patienten (2,7 %) hatten einen doppelseitigen Tumor. Zwischen dem Auftreten der beiden Tumoren lagen einmal 2 und einmal 12 Jahre. In beiden Fällen war zuerst der linke Hoden betroffen. Bei dem einen Patienten handelte es sich beiderseits um ein Seminom. Bei dem anderen Patienten lag im zuerst befallenen Hoden ein Seminom vor, im zweitbefallenen ein Mischtumor aus Anteilen eines Seminoms und eines embryonalen Carcinoms.

Tumorhistologie (WHO-Nomenklatur)	Anzahl der Patienten	% aller Hodentumoren
Seminom	21	28 %
Teratom	21	28 %
embryonales Carcinom	14	19 %
Chorioncarcinom	1	1 %
Mischtumoren	17	23 %
Lymphosarkom	1	1 %
Summe	75	1oo %

Tab. 23: Häufigkeit der einzelnen Tumortypen (Urol. Univ.-Klinik Würzburg, 197o - 1977)

Die Verteilung auf die einzelnen Tumortypen (WHO-Nomenklatur) zeigt Tab. 23. Aus ihr geht hervor, daß im eigenen Krankengut im Vergleich zu den Angaben in der Literatur mehr Mischtumoren und weniger Teratome enthalten sind. Die Häufigkeit der Seminome, der embryonalen Carcinome und des Chorioncarcinoms stimmt mit den Angaben in der Literatur überein. Da in dem hier besprochenen Krankengut mit einem Lymphosarkom nur ein nichtgerminaler Hodentumor auftrat, wird im folgenden nur noch auf die germinalen Tumoren eingegangen. Tab. 24 zeigt die Histologie der Mischtumoren in dem besprochenen Krankengut.

Histologie (WHO-Nomenklatur)	Anzahl	% aller Hodentumoren	% der Misch-tumoren
Seminom + embryonales Carc.	4	5,3 %	23,5 %
Seminom + Teratom	1	1,3 %	5,9 %
Seminom + Chorioncarcinom	1	1,3 %	5,9 %
Teratom + embryonales Carc.	7	9,3 %	41,2 %
Teratom + Chorioncarcinom	4	5,3 %	23,5 %
Summe	17	22,5 %	1oo,o %

Tab. 24: Histologie der Mischtumoren (Urol. Univ.-Klinik Würzburg, 197o - 1977)

Zeitraum	Anzahl	% der Patienten	
1 Tag - 1 Woche	3	4,5 %	51,5 %
1 Woche - 1 Monat	8	12,1 %	
1 Monat - 2 Monate	23	34,9 %	
2 Monate - 6 Monate	24	36,4 %	
mehr als 6 Monate	8	12,1 %	

Tab. 25: Zeit vom Bemerken des ersten Symptoms durch den Patienten bis zum Aufsuchen eines Arztes

Der Zeitraum vom Auftreten des ersten Symptoms bis zur Konsultation eines Arztes betrug zwischen 1 Tag und anderthalb Jahren. In dem einzigen Fall, in dem diese Zeit nur 1 Tag betrug, handelte es sich um einen Patienten, der in der Zeitung anläßlich eines Urologenkongresses eine Schlagzeile über Hodentumoren gelesen hatte. Er hatte daraufhin seine Hoden untersucht, eine kleine Verhärtung getastet und war sofort zum Arzt gegangen.

Zwei Monate nach Auftreten des ersten Symptoms waren erst etwa die Hälfte der Patienten zum Arzt gegangen, wie Tab. 25 zeigt. Etwa 12 % der Patienten ließen mehr als ein halbes Jahr verstreichen, bevor sie einen Arzt aufsuchten.

6 Patienten (8 %) gaben in der Anamnese einen Maldescensus testis an, und zwar einmal beidseitig, dreimal ipsilateral und zweimal kontralateral. 3 Patienten (4 %) hatten zuvor ein Hodentrauma erlitten. Der Bruder eines Patienten war einige Jahre zuvor an einem Hodentumor verstorben.

II. Diagnostik

Als erste Beschwerde gaben 53 Patienten (7o %) eine schmerzlose Vergrößerung oder Verhärtung des Hodens an. Bei 2o Patienten (27 %) bestanden außer der Schwellung auch Schmerzen und 2 Patienten (3 %) gaben nur Schmerzen an. Insgesamt hatten also fast ein Drittel der Patienten Schmerzen.
Im Zuge der Auswertung der Krankenunterlagen wurde am Rechenzentrum der Universität Würzburg eine Prüfung auf signifikante Abhängigkeiten zwischen den einzelnen katamnestischen Daten vorgenommen. Dabei ließ sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Schmerzen und dem Einbruch des Tumors in die Blutgefäße nachweisen ($p = o,o5$). Auch der Befund von Tumoranteilen im Resektionsrand des Samenstranges im Semikastrationspräparat korrelierte mit der anamnestischen Angabe von Schmerzen ($p = o,ol$). Dabei handelte es sich jedoch nur um 3 Patienten.

Bei 6 Patienten (8 %) lag eine Begleithydrocele vor.

Bei 13 Patienten (17 %) war der Hodentumor zunächst nicht diagnostiziert worden. In 6 Fällen wurde eine Orchitis, in 5 Fällen eine Epididymitis und in einem Fall eine Hydrocele angenommen. In einem weiteren Fall wurden verschiedene urologische Untersuchungen vorgenommen, ohne daß eine Diagnose gestellt worden wäre. In diesem Fall verzögerte sich die richtige Diagnose um lo Wochen. Im allgemeinen lag diese Verzögerung zwischen 3 Wochen und 3 Monaten. Bei 5 der 75 Patienten war

unter der Verdachtsdiagnose "Hodentumor" in auswärtigen Kliniken eine Hodenbiopsie vorgenommen worden, in einem Fall sogar zweimal, obwohl bereits beim ersten Mal die Diagnose bestätigt worden war.

Bei einem Patienten wurde der Hodentumor diagnostiziert, nachdem bei einer Routineuntersuchung Lungenmetastasen festgestellt worden waren.
Die Roentgenaufnahme der Lunge, die in der hiesigen Urologischen Klinik routinemäßig angefertigt wurde, ergab bei 7 Patienten (9 %) zum Zeitpunkt der Diagnose des Primärtumors bereits Lungenmetastasen. 5 weitere Patienten (7 %) entwickelten im Verlauf der Erkrankung 5 bis 2o Monate nach der Semikastration noch Lungenmetastasen.

Eine Lymphographie wurde bei 56 Patienten durchgeführt. Hierbei wurden in 6 Fällen (11 %) retroperitoneale Lymphknotenmetastasen diagnostiziert, die bei der Lymphadenektomie auch alle bestätigt wurden. Bei 34 Patienten (61 %) wurden Lymphknotenmetastasen ausgeschlossen. 4 dieser 34 Fälle (12 %) erwiesen sich jedoch als falsch negativ. Bei den 16 als fraglich bewerteten Lymphographien fanden sich bei der Lymphadenektomie in 9 Fällen, also bei mehr als der Hälfte, Metastasen.

Die Stadieneinteilung wurde unter Berücksichtigung der Befunde bei der retroperitonealen Lymphadenektomie vorgenommen. Da bei Patienten mit Seminomen eine Lymphadenektomie nicht durchgeführt wurde und sie überdies einer einheitlichen Therapie zugeführt wurden, erfolgte für sie keine Stadieneinteilung. Die Verteilung der Patienten mit nicht-seminomatösen Tumoren auf die drei Stadien zeigt Abb. 5. Die drei Stadien wurden, wie folgt, definiert:

Stadium I : der Tumor ist auf den Hoden beschränkt oder hat zwar die Organgrenzen bereits überschritten, hat aber noch keine Metastasen gesetzt.

Stadium II : es liegen Lymphknotenmetastasen vor.

Stadium III : es liegen viszerale Metastasen vor.

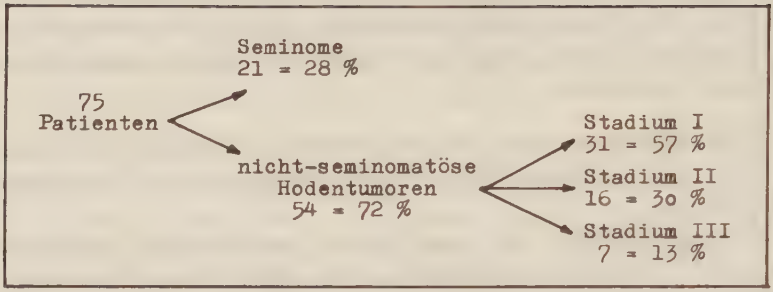

Abb. 5: Verteilung auf die drei Tumorstadien
(Urol. Univ.-Klinik Würzburg, 197o - 1977)

27 Patienten (36 %) hatten oder bekamen Metastasen ihres Hodentumors. Die Lokalisation dieser Metastasen zeigt Tab. 26.

Zahl der Patienten	retroper. Lymphkn.-metastasen	Lungen-metast.	andere Lymphkn.-metast.	andere Organ-metast.
15	+	-	-	-
4	+	+	-	-
3	+	+	inguinal, mediastinal, supraclavi-culär	-
2	+	+	axillär, mediastinal	Leber, Niere, Darm, Gehirn
1	-	+	inguinal	Klein-hirn
2	-	-	inguinal	-
27	24	1o	8	3

Tab. 26: Lokalisation der Metastasen von 27 Hodentumor-patienten der Urol. Univ.-Klinik Würzburg

Ein Patient hatte zwar keine Lymphknotenmetastasen im Retroperitonealraum, es lagen aber Metastasen in den inguinalen Lymphknoten, in der Lunge und im Kleinhirn vor. Bei diesem Patienten handelte es sich um ein Chorioncarcinom.
Bei einem der beiden Patienten mit lediglich inguinalen Metastasen handelte es sich um einen rechtsseitigen Primärtumor und auch um rechtsseitige Metastasen. Bei ihm war einige Jahre zuvor eine Operation wegen eines Maldescensus (allerdings auf der linken Seite) vorgenommen worden. Bei dem anderen Patienten mit lediglich inguinalen Metastasen sind skrotale oder inguinale Operationen nicht bekannt.

Histologie des Primärtumors (WHO-Nomenklatur)	Fall-zahl	Histologie der Metastasen	
		mit Primärtumor identisch	vom Primärtumor verschieden
Seminom	2	1	1 embry.Ca.
embry. Carcinom	9	9	-
reifes Teratom	2	2	-
unreifes Teratom	7	6	1 Teratom + Chorionca.
Chorioncarcinom	1	1	-
Seminom + embry. Carcinom	2	1	1 embry.Ca.
Seminom + Chorioncarcinom	1	-	1 Chorionca.
Teratom + embry. Carcinom	3	2	1 embry.Ca.
Summe	27	22 (81 %)	5 (19 %)

Tab. 27 : Vergleich der Histologie der Lymphknotenmetastasen mit der Histologie des Primärtumors (Urol. Univ.-Klinik Würzburg, 197o - 1977)

Tab. 27 zeigt die histologischen Befunde der Lymphknotenmetastasen. Sie entsprachen in 5 Fällen nicht der Histologie des Primärtumors. In einem Fall lag bezüglich des Primärtumors ein angeblich reines Seminom vor, dessen Metastasen einem embryonalen Carcinom entsprachen. Es muß daher an der primären Diagnose eines "reinen" Seminoms gezweifelt werden. In einem Fall war der Primärtumor ein Teratom, dessen Metastase choriale Anteile enthielt. Auch hier fragt sich, ob nicht bei der Begutachtung des Primärtumors choriale Anteile übersehen wurden. Schließlich handelte es sich bei 3 Fällen primär um Mischtumoren, deren Metastasen nur eine Komponente des Mischtumors enthielten.

III. Therapie

Bei allen Patienten wurde zunächst die Semikastration vorgenommen. Die 21 Patienten mit einem Seminom wurden dann der Strahlentherapie zugeführt. Nur bei 4 Patienten mit einem Seminom wurde eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt. Dabei wurden in einem Fall retroperitoneale Metastasen des gleichen histologischen Typs gefunden. Bei einem anderen Patienten wurde ein inguinales "Narbenrezidiv" operativ entfernt, dessen histologischer Befund jedoch einem embryonalen Carcinom entsprach. Daher wurde dieser Patient zytostatisch behandelt, verließ aber die Behandlung nach der fünften Serie und erschien auch nicht zur Nachuntersuchung. Weitere Informationen waren über ihn nicht zu bekommen.

Insgesamt wurden 49 Patienten retroperitoneal lymphadenektomiert. Dabei wurden in 17 Fällen (35 %) Lymphknotenmetastasen gefunden. In 4 dieser 17 Fälle (23,5 %) traten im weiteren Verlauf noch neue retroperitoneale Metastasen auf. Dies läßt Zweifel an der Radikalität des Eingriffes in diesen 4 Fällen berechtigt erscheinen. Von den 32 Patienten, bei denen bei der LE keine Metastasen gefunden wurden, entwickelte nur ein einziger (3 %) später doch noch retroperitoneale Metastasen (15 Monate nach der LE). Bei diesem Patienten entsprach die Histologie des Primärtumors und auch der Metastasen einem

embryonalen Carcinom. 7 Patienten waren wegen zu ausgedehnter Metastasierung nicht mehr operabel. Als Komplikationen traten bei der LE einmal eine Ureterverletzung auf, einmal entwickelte sich postoperativ ein retroperitonealer Abszeß mit Ileus und Sigmanekrose. Ein Patient klagte postoperativ über Erektionsstörungen. Von 39 dazu befragten Patienten gaben 38 (97 %) an, nach der Operation keine Ejakulationen mehr zu haben. Bei zwei dieser Patienten trat die Ejakulation jedoch nach ihren eigenen Angaben 9 Monate bzw. 3 Jahre nach der Operation wieder auf.

Bei 25 der 75 Patienten wurde eine zytostatische Therapie eingeleitet. Zwei dieser Patienten können hier nicht weiter berücksichtigt werden, da der weitere Verlauf ihrer Erkrankung nicht eruiert werden konnte. Beide Patienten befanden sich im Stadium II. Ein weiterer Patient wurde wegen Metastasen eines Chorioncarcinoms behandelt und soll in einem späteren Kapitel besprochen werden.

Die zytostatische Therapie wurde bei den meisten Patienten entweder mit einer Actinomycin-Monotherapie (ACT) oder mit einer Kombination aus Actinomycin, Methotrexat und Leukeran (A-M-L) begonnen. Die ACT-Monotherapie wurde mit einer Dosis von 0,5 mg/die meist über 10 bis 14 Tage durchgeführt. Für die Kombinationstherapie galt folgendes Dosierungsschema:

ACT	0,5 mg/die, iv, über 7 Tage von Tag 1 an
MET	5,0 mg/die, oral, über 14 Tage
LEU	15,0 mg/die, oral, über 14 Tage

Bei zwei Patienten wurde die Therapie nach einiger Zeit auf eine Kombination aus Bleomycin (BLE), Vincristin (VCR) und Holoxan (HOL) in folgender Dosierung umgestellt:

BLE	15 Einh./die, für 5 - 10 Tage
VCR	1 mg/die, für 4 - 7 Tage
HOL	4 g/die, für 3 - 10 Tage

In vielen Fällen mußten die Serien wegen zu starker Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden. Auch Mithramycin (MIT)(2 mg/die über 1o Tage) sowie Adriamycin (ADR) (einmalig 1oo mg) und cis-Platinum (DDP) (3o mg/die, über 5 Tage) kamen als Monotherapien zum Einsatz.

Der Krankheitsverlauf der zytostatisch behandelten Patienten wurde bis zum Frühjahr 198o verfolgt. Die Patienten werden gesondert nach dem primären Tumorstadium besprochen.

Tumorstadium I (vergl. Tab. 28)

2 Patienten, die primär dem Stadium I zuzuordnen waren (tumorfreie Lymphknoten bei der LE), mußten wegen neu aufgetretener Metastasen zytostatisch behandelt werden.

a) Der eine Patient entwickelte 15 Monate nach der LE eine ipsilaterale inguinale Lymphknotenmetastase, die exstirpiert wurde. Daraufhin wurde er mit 2 Serien der A-M-L-Kombination behandelt und dann mit 6 Serien der ACT-Monotherapie. Er ist nun 75 Monate nach der Semikastration (SK) tumorfrei. Die Histologie des Primärtumors und der Metastase entsprach einem Teratom.

b) Der andere Patient hatte ein embryonales Carcinom. Bei ihm mußte 14 Monate nach der LE eine iliacale Lymphknotenmetastase entfernt werden, deren Histologie dem Primärtumor entsprach.Die anschließende Exstirpation der inguinalen und Obturatorius-Lymphknoten ergab keine weiteren Metastasen. Zunächst wurde nun eine A-M-L-Serie gegeben. Dennoch zeigten sich kurz darauf multiple Lungenmetastasen, die auf zwei ACT-Serien nicht ansprachen. Daraufhin wurde die Therapie auf MIT umgestellt. Nach 2 MIT-Serien wurden die Metastasen etwas kleiner und blieben dann 2 Serien hindurch unverändert. Nun wurde zuerst mit HOL und dann mit der Kombination aus Bleomycin, Vincristin und Holoxan (B-V-H) weitertherapiert. Dennoch vergrößerten sich die Lungenmetastasen erneut und es traten starke Pleuraergüsse auf. Aus diesen wurde bei 2 Punktionen einmal 42oo ml und einmal 125o ml Flüssigkeit abgelassen. Nach einer weiteren zytostatischen Serie lehnt der Patient, bei dem es unter der Therapie immer wieder zu

Patient	LE	Metastasen bei Beginn der Chemotherapie	Metastasen -Rezidive nach LE	zytostatische Behandlung	Remission	Verlauf (Monate nach SK)
1 L.V.	neg.	iliacale N.L. (exstirpiert)	Lunge und Mediastinum	1x A-M-L, 2x ACT 4x MIT, 2x HOL, 3x B-V-H	Partiell	nach 56 Mon. mit Metastasen am Leben
2 W.W.	neg.	inguinale N.L. (exstirpiert)	keine	2x A-M-L, 6x ACT		jetzt 75 Mon. tumorfrei

Tab. 8: Chemotherapie bei 2 Patienten im primären Stadium I

1 S.G.	pos.	retrop.N.L. und Lunge	Lunge,Leber, Darm,Gehirn, Niere, axil. u.retrop.N.L.	7x ACT, 4x B-V-H, 2x ADR, 2x DDP	zunächst total, dann partiell	nach 31 Mon. verstorben
2 [illegible]	pos.	Lunge	keine	1x A-M-L, 2x ACT 12x MIT	total	jetzt 41 Mon. tumorfrei
3 L.M.	inop.	Lunge, Leber, mediastinale und retroperitoneale N.L.		1x END, 1x A-M-L	keine	nach 12 Mon. verstorben
4 [illegible]	inop.	Lunge, mediastinale und retroperitoneale N.L.		1x ACT	keine	nach 2 Mon. verstorben
5 [illegible]	inop.	Lunge, retroperitoneale, mediastinale und inguinale N.L.		1x MIT	keine	nach 6 Mon. verstorben

Tab. 9: Chemotherapie bei 5 Patienten im primären Stadium III

schweren Nebenwirkungen gekommen war, eine weitere Behandlung ab. (56 Monate nach der Semikastration).

Tumorstadium II (vergl. Tab. 3o)

15 Patienten im Stadium II wurden zytostatisch behandelt. 2 von diesen 15 Patienten waren wegen zu ausgedehnter retroperitonealer Metastasierung nicht mehr operabel. Bei ihnen lagen jedoch keine viszeralen Metastasen vor. Beide Patienten verstarben, nachdem sie 1 bzw. 3 Serien der zytostatischen Therapie bekommen hatten (8 bzw. 18 Monate nach der SK). 13 der 15 Patienten im Stadium II wurden retroperitoneal lymphadenektomiert. Von diesen erhielten 6 Patienten eine ACT-Monotherapie, 5 Patienten wurden mit der A-M-L-Kombination behandelt und bei 2 Patienten wurde die Therapie mit der A-M-L-Kombination begonnen und dann auf ACT-Monotherapie umgestellt.

a) Von den 6 Patienten, die eine ACT-Monotherapie bekamen, verstarb ein Patient 3 Monate nach der SK an erneut aufgetretenen retroperitonealen Metastasen, nachdem er eine zytostatische Serie erhalten hatte.
   Ein Patient verließ die Behandlung nach einer Serie klinisch tumorfrei (11 Monate nach der SK).
   Die übrigen 4 Patienten sind jetzt zwischen 25 und 45 Monaten seit der SK klinisch tumorfrei, nachdem 2 von ihnen 7 Serien und 2 von ihnen 8 Serien bekommen hatten.

b) Von den 5 Patienten, die adjuvant mit der A-M-L-Kombination behandelt wurden, konnte 1 Patient nach 8 Serien, 75 Monate nach der SK klinisch tumorfrei aus der Behandlung entlassen werden.
   Ein Patient ist nach 6 Serien und 107 Monaten seit der SK ohne Nachweis von Metastasen. Er hatte ein Teratom des rechten Hodens gehabt. Jetzt ist er erneut in Behandlung, da er im linken Hoden ein Seminom bekommen hatte.
   Zwei Patienten verstarben nach 4 bzw. 7 Serien an neu aufgetretenen Metastasen. Dabei handelte es sich bei dem einen um retroperitoneale, bei dem anderen um retroperitoneale und Lungenmetastasen. Letzterem Patienten wurde noch vergeblich eine Serie Mithramycin appliziert. Die beiden Patienten verstarben 32 bzw. 34 Monate nach der Semikastration.

Patient	LE	Metastasen bei Beginn der Chemotherapie	Metastasen -Rezidive nach LE	Zytostatische Behandlung	Monate nach SK tumorfrei	Monate nach SK verstorben
1 W.B.	pos.	keine	retrop.N.L.	1x ACT		3
2 R.W.	pos.	keine	keine	1x ACT	11	
3 W.H.	pos.	keine	keine	7x ACT	43	
4 P.M.	pos.	keine	keine	7x ACT	26	
5 J.S.	pos.	keine	keine	8x ACT	45	
6 W.W.	pos.	keine	keine	8x ACT	25	
7 E.C.	pos.	keine	keine	6x A-M-L	1o7	
8 R.G.	pos.	keine	keine	8x A-M-L	75	
9 H.K.	pos.	keine	retrop.N.L. + Lunge	4x A-M-L 1x MIT		34
1o W.R.	pos.	keine	retrop.N.L.	7x A-M-L		32
11 L.W.	pos.	keine	Lunge	1x A-M-L 1x MIT		7
12 R.H.	pos.	keine	keine	1x A-M-L 7x ACT	42	
13 H.H.	pos.	keine	keine	4x A-M-L 2x ACT	76	
14 R.D.	inop.	retrop. N.L.	keine	2x A-M-L 1x ACT		18
15 G.M.	inop.	retrop. N.L.	keine	1x A-M-L		8

Tab. 30: Chemotherapie bei 15 Patienten im primären Stadium II

der letzte dieser 5 Patienten entwickelte nach der ersten A-M-L-Serie Lungenmetastasen und verstarb nach einer zusätzlich gegebenen Mithramycin-Serie 7 Monate nach der SK.

c) Bei 2 Patienten wurde die adjuvante Chemotherapie mit der A-M-L-Kombination begonnen, dann aber nach einer bzw. 4 Serien auf die ACT-Monotherapie umgestellt. Die Patienten erhielten noch 7 bzw. 2 ACT-Serien und konnten dann aus der Behandlung entlassen werden. Sie sind jetzt 42 bzw. 7o Monate seit der SK klinisch tumorfrei.

Tumorstadium III (vergl. Tab. 29)

5 Patienten im Stadium III wurden zytostatisch behandelt. Zwei dieser 5 Patienten verstarben nach je einer zytostatischen Serie (einmal ACT, einmal MIT). Bei beiden lagen retroperitoneale und mediastinale Lymphknotenmetastasen und Lungenmetastasen sowie bei dem einen Patienten auch inguinale Metastasen vor. Sie verstarben 2 bzw. 6 Monate nach der Semikastration.
Ein Patient verstarb 12 Monate nach der SK, nachdem er eine Serie Endoxan und eine A-M-L-Serie erhalten hatte. Bei seiner Obduktion fanden sich Metastasen im Retroperitonealraum, in der Lunge und in der Leber.
Ein Patient mit Lungenmetastasen, bei dem bei der LE nur eine winzige paraaortale Metastase gefunden worden war, erhielt zunächst 2 Serien ACT und eine Serie A-M-L. Dennoch traten zu den bestehenden noch neue Lungenmetastasen hinzu, weshalb die Therapie auf Mithramycin umgestellt wurde. Daraufhin gingen die Lungenmetastasen zurück und der Patient konnte nach 12 MIT-Serien 41 Monate nach der SK klinisch tumorfrei aus der Behandlung entlassen werden.
Der letzte der 5 Patienten im Stadium III hatte bei der Diagnose seines Hodentumors bereits Metastasen in beiden Lungenflügeln. Er wurde zunächst einer ACT-Monotherapie unterzogen. Unter dieser bildeten sich die Metastasen erst zurück, traten nach der 3. Serie jedoch erneut auf. Da sich im Ausscheidungsurogramm eine zunehmende Raumforderung zeigte, wurde nun retroperitoneal lymphadenektomiert, wobei auch eine Niere entfernt werden mußte. Nach einer weiteren ACT-Serie war die Lunge wieder frei von Metastasen. Nach drei weiteren ACT-Serien, unter

denen die Lunge frei blieb, mußte eine axilläre Lymphknotenmetastase entfernt werden. Daraufhin wurde mit der Kombination Bleomycin-Vincristin-Holoxan weitertherapiert. Nach vier Serien dieser Kombination und einer weiteren Lymphknotenexstirpation aus der Axilla sowie der Entfernung nekrotischer Massen aus dem Retroperitonealraum, die jedoch kein Tumorgewebe enthielten, wurde die Therapie auf Adriamycin umgestellt, da sich neue Lungenmetastasen entwickelt hatten. Der Patient erhielt 2 Serien Adriamycin zu je loo mg und dann noch 2 Serien cis-Platinum zu je 5 x 3o mg. 31 Monate nach der SK verstarb der Patient. Die Obduktion ergab eine disseminierte Metastasierung in Lunge, Leber, Niere, Darm und Gehirn.

Zusammenfassung:

25 Patienten wurden zytostatisch behandelt. Das Schicksal von 2 dieser 25 Patienten ist unbekannt. 2 Patienten befanden sich ursprünglich im Stadium I, entwickelten dann aber Metastasen und mußten zytostatisch behandelt werden. Von diesen ist ein Patient jetzt, 75 Monate nach der SK tumorfrei, der andere verließ 56 Monate nach der SK trotz noch bestehender Metastasen die Behandlung. Von 15 Patienten im Stadium II waren 2 inoperabel und verstarben trotz zytostatischer Therapie 8 bzw. 18 Monate nach der SK. Die übrigen 13 Patienten wurden adjuvant chemotherapiert. Von diesen 13 entwickelten 4 Patienten neue Metastasen. Diese 4 Patienten verstarben 3 bis 34 Monate nach der SK. 9 der 13 adjuvant behandelten Patienten sind jetzt zwischen 11 und 1o7 Monaten seit der SK tumorfrei. 5 Patienten im Stadium III wurden zytostatisch behandelt. Von diesen hatte 1 Patient eine Vollremission und ist jetzt 41 Monate seit der SK tumorfrei. Vier Patienten verstarben an der disseminierten Metastasierung ihres Tumors, wobei lediglich einer zeitweilig auf die Chemotherapie angesprochen hatte.

IV. Behandlungsergebnisse

Den Stand des Krankengutes bei der Nachuntersuchung im Sommer 1978 zeigt die Tab. 31.

Tumor-histologie (WHO)	Anzahl	am Leben		verstorben	verschollen
		tumorfrei	mit Metastasen		
Seminom	21	17	-	-	4
Teratom	21	14	1	4	2
embry. Ca.	14	8	2	4	-
Chorionca.	1	-	-	1	-
Mischtumor	17	14	-	3	-
Lymphosark.	1	-	-	(1)	-
Summe	75	53	3	13	6

Tab. 31: Stand des Krankengutes im Sommer 1978
(Urol. Univ.-Klinik Würzburg, 1970 - 1977)

Bei dem 71-jährigen Patienten mit einem Lymphosarkom des Hodens ist die Todesursache nicht bekannt. Soweit zu erfahren war, lagen jedoch keine Metastasen des Tumors vor. Der Patient verstarb 8 Monate nach Entfernung des Primärtumors. Er wird in Tab. 32 nicht zu den Tumortodesfällen gerechnet.

In der Tab. 32 werden die Überlebensraten unter Berücksichtigung der Beobachtungszeiten angegeben. Zwischen den Tabb. 31 und 32 besteht eine Diskrepanz, die sich daraus erklärt, daß die zytostatisch behandelten Patienten über die Nachuntersuchung im Sommer 1978 hinaus noch bis zum Frühjahr 1980 nachbeobachtet wurden. In dieser Zeit ereignete sich ein weiterer Todesfall bei einem Patienten, der im Sommer 1978 noch mit Metastasen am Leben war.

Aus der Tab. 32 geht hervor, daß sich alle 13 Todesfälle innerhalb der ersten drei Jahre nach der Semikastration ereigneten. Von den 13 Patienten, die an der Metastasierung ihres

		BEOBACHTUNGSZEITRAUM									
		bis 2 Jahre		2 - 3 Jahre		3 - 5 Jahre		über 5 Jahre		SUMME	
		am Leben	ver-storben	am Leben	ver-storben	am Leben	ver-storben	am Leben	ver-storben	am Leben	ver-storben
SEMINOME		1?/1 loo %	o/17 -	1?/12 loo %	o/12 -	5/5 loo %	o/5 -	1/1 loo %	o/1 -	17/17 loo %	o/17 -
nicht-seminomatöse Hodentumoren	St.I	?9/?o 97 %	1/3o ? %	17/17 loo %	o/17 -	14/14 loo %	o/14 -	4/4 loo %	o/4 -	29/3o 97 %	1/3o 3 %
	St.II	11/15 7 %	4/15 27 %	7/9 78 %	2/9 22 %	6/6 loo %	o/6 -	3/3 loo %	o/3 -	9/15 6o %	6/15 4o %
	St.III	2/7 29 %	5/7 71 %	1/2 5o %	1/2 5o %	1/1 loo %	o/1 -	- -	- -	1/7 14 %	6/7 86 %
??		59/69 86 %	1o/69 14 %	37/4o 93 %	3/4o 7 %	26/26 loo %	o/26 -	8/8 loo %	o/8 -	56/69 81 %	13/69 19 %

Tab. 32: Überlebensrate von 69 Hodentumorpatienten unter Berücksichtigung der Beobachtungszeit (Urologische Universitätsklinik Würzburg, 197o - 1977)

Tumors verstarben, befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose des Hodentumors einer im Stadium I, 6 im Stadium II und 6 im Stadium III.
Bei 6 Patienten ist der weitere Verlauf ihrer Erkrankung unbekannt, da sie nicht zur Nachuntersuchung erschienen bzw. keine Informationen über sie zu bekommen waren.
1 Patient verließ die Behandlung trotz bestehender Lungenmetastasen 56 Monate nach der Semikastration und verstarb wenig später.
Die übrigen 54 Patienten sind zwischen 3 und 107 Monate seit der Semikastration klinisch tumorfrei.

Da kein Patient mit einem Seminom verstarb, ergibt sich für diese Tumorart eine Überlebensrate von 100 %. Für die Gruppe der Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren, in der sich 13 Todesfälle ereigneten, ergibt sich insgesamt eine Überlebensrate von 75 %. Von den ursprünglich im Stadium I befindlichen Patienten verstarb einer, sodaß sich für dieses Stadium eine Überlebensrate von 97 % ergibt. Im Stadium II verstarben 6 Patienten. Dies entspricht einer Überlebensrate von 60 %. Von den Patienten im Stadium III verstarben 6. Für dieses Stadium betrug die Überlebensrate bereits nach 2 Jahren nur noch knapp 30 %. Insgesamt ergab sich für dieses Stadium III eine Überlebensrate von nur 14 %. Nimmt man alle Patienten zusammen, so zeigt sich, daß die Überlebensrate nach zwei Jahren 86 % und für den gesamten bisherigen Beobachtungszeitraum etwa 80 % betrug.

Wegen der teilweise noch sehr kurzen Beobachtungszeiten dürfen die angegebenen Überlebensraten jedoch nur sehr vorsichtig interpretiert werden. Aus den gefundenen Zahlen wird jedoch die deutlich bessere Prognose der Seminome im Vergleich zu den nicht-seminomatösen Tumoren ersichtlich. Darüber hinaus ergibt sich bei den nicht-seminomatösen Tumoren mit steigendem Tumorstadium eine deutliche Abnahme der Überlebensraten und somit eine deutliche Verschlechterung der Prognose.

V. Kasuistik

Da sich das Chorioncarcinom von den übrigen germinalen Hodentumoren durch seine besondere Malignität unterscheidet, seien hier noch einmal die wichtigsten Merkmale dieses Tumors zusammengefaßt.
Das Chorioncarcinom macht in seiner reinen Form etwa 1 % aller Hodentumoren aus (12, 125). Choriale Anteile finden sich jedoch wesentlich häufiger in Mischtumoren (12, 29). Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei etwa 25 Jahren, während es für die Hodentumoren insgesamt bei etwas über 3o Jahren liegt (77, 154). Das Chorioncarcinom verdrängt im Hoden oft nur einen sehr kleinen Teil des normalen Hodengewebes, sodaß der Hoden äußerlich völlig normal erscheinen kann. Der Tumorbezirk ist häufig nekrotisch und zeigt Einblutungen (29, 112). Oft ist bei bekannten Tumormetastasen im Hoden kein Tumorgewebe mehr nachweisbar. Dabei handelt es sich jedoch meist nicht um primär extragonadale Tumoren, sondern um sog. "ausgebrannte" Tumoren (96). Choriale Anteile werden in Metastasen öfter nachgewiesen als in den Primärtumoren. Das ist auch darauf zurückzuführen, daß sie im Primärtumor so kleine Areale einnehmen, daß sie der histologischen Entdeckung leicht entgehen, aber als erster Teil des Mischtumors Metastasen setzen. Das Chorioncarcinom metastasiert primär hämatogen und gewöhnlich früher als andere Tumortypen. Die Lymphabflußwege des Hodens können daher tumorfrei sein, obwohl Fernmetastasen bestehen. (68). Die viszeralen Metastasen des Chorioncarcinoms sind nach DIXON und MOORE vor allem in folgenden Organen lokalisiert: Lunge, Leber, Intestinaltrakt, Milz, Nebennieren und Gehirn (29). Zum Zeitpunkt der Diagnose haben nahezu alle Patienten mit Chorioncarcinomen bereits Metastasen (77, 154). Die Metastasen der Chorioncarcinome sind immer chorialer Struktur (29). Chorioncarcinome produzieren oft beta-HCG in größeren Mengen. Dies führt oft zu einer schmerzhaften Gynäkomastie und zu Störungen der Libido (31, 96, 135, 164). 1959 DOWD et al. noch verzeichnen, daß eine effektive Therapie für die Chorioncarcinome nicht bekannt sei (32). Auch LI et al. sprachen 196o noch von einer loo %igen Mortalitätsrate für

Chorioncarcinome in den ersten zwei Jahren (96). Dennoch sind inzwischen vor allem unter intensiver Chemotherapie auch längere Überlebenszeiten beobachtet worden (12, 18, 5o, 57, 119). ANSFIELD et al. beschrieben 1969 zwei Fälle von Chorioncarcinomen. In einem Fall überlebte der Patient trotz Lungenmetastasen unter zytostatischer Kombinationstherapie mit Actinomycin, Methotrexat und Leukeran 7,5 Jahre. Im anderen Fall wurde eine Überlebenszeit von 5,5 Jahren beobachtet. Beide Patienten konnten schließlich als tumorfrei angesehen werden (5). EINHORN und DONOHUE berichteten 1977 von einem Patienten mit Chorioncarcinom, der unter einer Kombinationstherapie mit Adriamycin, Bleomycin und Vincristin eine Totalremission zeigte, die 3o Monate anhielt, davon die letzten 8 Monate ohne weitere Therapie (35).

Im Krankengut der Urologischen Universitätsklinik Würzburg (197o - 1977) war unter 75 Hodentumorpatienten ein Patient mit einem Chorioncarcinom (1,3 %). Bei diesem waren anläßlich einer Routineuntersuchung im Roentgenbild der Lunge multiple Rundschatten festgestellt worden. Der Patient klagte außerdem über ein Ziehen in der Leiste und zeigte eine leichte Skrotalschwellung. Bei der Freilegung des Hodens, bei der auch eine Hydrocelektomie vorgenommen wurde, erschien der Hoden unauffällig und wurde wieder ins Skrotum zurückverlagert. 6 Wochen später mußte sich der Patient wegen einer tumorösen Impression der Vena femoralis einer gefäßchirurgischen Operation unterziehen. Bei der histologischen Begutachtung des Operationspräparates wurde eine Metastase eines Chorioncarcinoms diagnostiziert. Bei der histologischen Begutachtung des anschließend exstirpierten Hodens fand sich eine Atrophie des Hodengewebes und eine entzündliche Reaktion, aber kein Tumorgewebe. Trotz Einleitung einer zytostatischen Therapie mit Mithramycin (2,4 mg/die, über 1o Tage) vergrößerten sich die Lungenmetastasen weiter. Unter der Chemotherapie mußten zweimal Blut und einmal Erythrozytenkonzentrat transfundiert werden. Die gleichzeitig durchgeführte Strahlenbehandlung verursachte im Bereich der gefäßchirurgischen Operationsnarbe in der rechten

Leiste ein Strahlenulkus. Wegen zunehmender psychischer Alteration und neurologischer Ausfälle wurde der Patient zur Durchführung eines Computertomogrammes in die neurologische Klinik verlegt. Hier wurde eine Kleinhirnmetastase diagnostiziert. Unter der folgenden Chemotherapie mit 4g Holoxan/die intravenös und 2 x 5o mg Methotrexat intrathecal kam es zu einer erheblichen Myelosuppression (8oo Leukozyten/mm^3, 12.8oo Thrombozyten/mm^3). Es mußten erneut 5 x 5oo ml Blut transfundiert werden. Die Tumorreste in der rechten Leiste verkleinerten sich nun etwas, während die Kleinhirnmetastase weiter an Größe zunahm. Zwei weitere Chemotherapie-Serien blieben ohne Erfolg. 13 Monate nach der Semikastration verblutete der Patient aus einer Arosion der rechten Femoralvene im Bereich des Strahlenulkus. Gleichzeitig bestanden eine Staphylokokkensepsis und eine Lungenembolie. Die Obduktion ergab Metastasen in der Leiste, in beiden Lungenflügeln und im Kleinhirn.

5 Patienten des hier besprochenen Krankengutes hatten einen Mischtumor mit chorialen Anteilen. Nur einer dieser Patienten hatte retroperitoneale Metastasen. In diesen fanden sich ebenfalls choriale Anteile. Ein weiterer Patient mit einem reinen Teratom des Hodens hatte in den retroperitonealen Metastasen choriale Anteile. Die 4 Patienten ohne Metastasen sind jetzt zwischen 14 und 59 Monaten seit der Semikastration tumorfrei. Die zwei Patienten mit Metastasen sind jetzt nach zytostatischer Therapie (einmal 8 Serien ACT, einmal 8 Serien A-M-L) 45 bzw. 75 Monate seit der Semikastration klinisch tumorfrei.
Bei diesen 6 Patienten scheinen also die chorialen Anteile des Tumors die Prognose für die Patienten nicht verschlechtert zu haben.

D DISKUSSION

I. Klassifizierung von Hodentumoren

Durch die geringe Inzidenz von ca. 1 : 5o.ooo ist die Fallzahl an Patienten mit Hodentumoren in den einzelnen Kliniken relativ gering. Die Beurteilung des Verlaufes und der Behandlung dieser Erkrankung wird dadurch weiter erschwert, daß die Tumoren in vielen histologischen Tumortypen auftreten und sich darüber hinaus in den verschiedenen Tumorstadien ganz unterschiedlich verhalten.
Fortschritte in der Behandlung von Hodentumoren können nur dann erzielt werden, wenn Studien an großen Fallzahlen möglich sind. Solche großen Zahlen kann man aber nur erhalten, wenn es möglich ist, die Patienten mehrerer Kliniken zusammenzufassen. Dies setzt jedoch voraus, daß

1. eine international einheitliche Klassifizierung der histologischen Tumortypen und
2. eine international einheitliche Stadieneinteilung der Tumorausdehnung erfolgt.

1) histologische Klassifizierung:

Neben verschiedenen, wenig gebräuchlichen Einteilungen werden bisher vor allem die Nomenklaturen nach COLLINS und PUGH (1964) und nach DIXON und MOORE (1953) verwendet. Beide Klassifizierungen haben jedoch erhebliche Nachteile.
Die Nomenklatur nach COLLINS und PUGH (vgl. Tab.1, S. 3) wird z.B. durch die Unterteilung der Gruppe der Teratome in differenzierte, undifferenzierte, anaplastische und trophoblastische Teratome zu kompliziert. Die Subsumierung der anaplastischen und trophoblastischen Tumoren unter den Oberbegriff "Teratom" entspricht darüber hinaus nicht mehr der heute postulierten Entstehungstheorie der Hodentumoren (vgl. S. 14 f.).
Die Nomenklatur nach DIXON und MOORE (vgl. Tab. 2, S. 4) ist dagegen nicht ausreichend detailliert, weil sie reine histologische Tumortypen mit den Mischtumoren zusammenfaßt. Abgesehen

von den Nachteilen jeder einzelnen Nomenklatur führt aber vor allem das Nebeneinander der unterschiedlichen Nomenklaturen dazu, daß Untersuchungen über die Behandlung von Hodentumoren nicht vergleichbar sind.

Dies sei an einem Beispiel verdeutlicht:
Der Begriff "Teratocarcinom" wird von einzelnen Autoren in ganz unterschiedlicher Bedeutung verwendet. Zum einen grenzt dieser Begriff die teratomatösen Tumoren von den Seminomen ab (z.B. lol). Zum anderen wird er für Mischtumoren mit Anteilen eines Teratoms und eines embryonalen Carcinoms verwendet (z.B. lll). Und schließlich dient die Bezeichnung "Teratocarcinom" einigen Autoren zur Abtrennung der Teratome von den übrigen nicht-seminomatösen Hodentumoren (embryonales Carcinom und Chorioncarcinom) (z.B. 63). Durch die Betonung des Wortes "Carcinom" wird darüber hinaus der Eindruck erweckt, daß es neben diesem bösartigen Tumor auch noch ein gutartiges Teratom gebe. Dies ist nach heutiger Auffassung jedoch nicht richtig.

Wegen dieser Begriffsverwirrung ist eine international einheitliche Nomenklatur für die Hodentumoren erforderlich. Nur dann können prospektive, randomisierte Studien an ausreichend großen Fallzahlen zustandekommen.
Unter Berücksichtigung all dieser Kriterien stellte 1977 die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) eine neue Klassifizierung für Hodentumoren zusammen, von der auch international eine Vereinheitlichung der Einteilungen erwartet wird (vgl.Tab.5, S.6).

2) Stadieneinteilung nach dem TNM-System:

Es ist bekannt, daß die Prognose eines Tumors außer vom histologischen Typ vor allem auch von der Tumorausdehnung abhängt. Deshalb hat die UICC für die Ausdehnung des Tumors eine Stadieneinteilung nach dem sog. TNM-System vorgeschlagen. Diese TNM-Einteilung wurde auf S. 3o f. dargelegt. Der Nachteil dieser Stadieneinteilung liegt in der Fehlerbreite der klinischen Untersuchungsverfahren. Durch diese Fehlerbreite wird die exakte Zuordnung der Tumoren in die einzelnen Stadien beeinträch-

tigt. Eine Unter- bzw. Überschätzung der Tumorausdehnung könnte nur dann vermieden werden, wenn die histologischen Befunde des exstirpierten Primärtumors sowie der entfernten Lymphknoten zur Stadieneinteilung mitherangezogen würden - im Sinne eines pTNM-Systems (p steht für die Stadienangabe nach histologischer Untersuchung).

3) klinische Stadieneinteilung:

So wichtig die Stadieneinteilung nach dem TNM-System für eine wissenschaftliche Aufarbeitung des Krankengutes ist, so hat sie doch den Nachteil, daß sie für den Kliniker im täglichen Gebrauch nicht praktikabel genug ist. Daher bemüht man sich derzeit um eine rein klinische Stadieneinteilung, die diesen Nachteil vermeiden soll. Diese klinische Einteilung orientiert sich zwar auch an den drei für das TNM-System maßgeblichen Fragen (T, N, M), beantwortet diese jedoch nicht getrennt. Die Erkrankung wird nur noch in 3 Stadien eingeteilt (St. I = keine Metastasen; St. II = nur Lymphknotenmetastasen; St. III = Fernmetastasen). Dabei werden die Stadien von T, N und M zusammengefaßt. Wegen der therapeutischen Konsequenzen wird lediglich das Stadium II noch einmal in drei Untergruppen gegliedert. Dabei richtet sich die Unterteilung in die Gruppen II-A, II-B und II-C nach dem histologischen Befund der dissezierten retroperitonealen Lymphknoten. Abb. 6 zeigt die Beziehung zwischen der klinischen Stadieneinteilung und der Einteilung nach dem TNM-System.

Stadium I	= T 1-4	N o	M o
Stadium II	= T 1-4	N 1 (II - A) N 2 (II - B) N 3 (II - C)	M o
Stadium III	= T 1-4	N o-3	M 1

Abb. 6: Beziehung zwischen der klinischen Stadieneinteilung und der Einteilung nach dem TNM-System

II. Diagnostik der Hodentumoren

Nachdem die Patienten die ersten Symptome ihres Hodentumors bemerkt haben, lassen sie im Durchschnitt noch bis zu 6 Monaten vergehen, bevor sie einen Arzt aufsuchen. Zwar konnten DIXON und MOORE keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dieser individuellen Anamnesendauer und der Prognose feststellen (29) und auch im eigenen Krankengut ließ sich ein solcher Zusammenhang nicht nachweisen. Dennoch erscheint es logisch, daß mit zunehmender Verschleppung der Diagnose auch die Gefahr der Tumoraussaat zunimmt (162). Da sich aber mit zunehmender Ausdehnung des Tumors die Prognose verschlechtert, erscheint es wünschenswert, daß die Patienten möglichst frühzeitig zum Arzt gehen. Um dies zu erreichen wäre eine noch breitere Aufklärung erforderlich.
Einen zusätzlichen Beitrag zur frühzeitigen Diagnose von Hodentumoren könnten die Ärzte leisten, indem sie bei Routineuntersuchungen auch das äußere Genitale untersuchen würden.

Fehldiagnosen

Abgesehen von einer patientenbedingten Verzögerung wird auch durch primäre Fehldiagnosen die Einleitung einer adäquaten Therapie oft noch um Wochen bis Monate verzögert. Tab. 33 zeigt die Häufigkeit von Fehldiagnosen bei Hodentumoren. In den meisten Fällen wird fälschlich eine "Entzündung" von Hoden oder Nebenhoden diagnostiziert. Dies ist darauf zurückzuführen, daß viele Untersucher die von den Patienten angegebenen Schmerzen als ein Symptom werten, das gegen einen Hodentumor spricht. Diese Annahme ist jedoch in Anbetracht der Tatsache, daß bei 25 bis 30 % der Hodentumorpatienten Schmerzen auftreten, nicht zulässig. Wie aus den Untersuchungen von DIXON und MOORE und auch aus Beobachtungen am eigenen Krankengut hervorgeht, sind Schmerzen vielmehr als ein prognostisch ungünstiges Zeichen anzusehen. Diese Tatsache unterstreicht noch die Wichtigkeit der richtigen Bewertung der angegebenen Schmerzen.

Hodenbiopsie ?

Die Durchführung einer Hodenbiopsie unter der Verdachtsdiagnose "Hodentumor" ist ein entscheidender Fehler.

ROBSON et al., 1965 (125)	26 %
MERIDIES, 1976 (1o6)	33 %
RÖHL & HOCHBERG, 1968 (126)	39 %
STAEHLER et al., 1975 (154)	5o %
EIGENE FÄLLE	17 %

Tab. 33: Häufigkeit von Fehldiagnosen bei Hodentumoren

Durch eine solche Biopsie bekommen die skrotalen Lymphbahnen, die zu den inguinalen Lymphknoten ziehen, Verbindung mit den testikulären Lymphbahnen, die zu den paraaortalen Lymphknoten führen. Über diese Verbindung kann es zu einer Tumorzellverschleppung in die normalerweise nicht befallenen inguinalen Lymphknoten kommen. Die Biopsie ist daher bei Hodentumoren absolut kontraindiziert. Das gleiche gilt auch für die Punktion sog. Begleithydrocelen, die in etwa lo % der Fälle von Hodentumoren auftreten (97). Wenn DROESE und RAHLF (1979) berichten, daß sie mit Hilfe der Feinnadelbiopsie Hodentumoren diagnostizieren konnten (33), so gilt auch hier der Einwand, daß diese Maßnahme die Tumoraussaat begünstigen könnte.

Hodenfreilegung !

Wenn bei der Palpation des Hodens der Verdacht auf einen Tumor nicht ausgeschlossen werden kann, so muß aus den oben genannten Gründen eine Freilegung des Hodens von einem hohen Inguinalschnitt aus durchgeführt werden. Dabei kann dann meist nach dem makroskopischen Bild, eventuell aber auch durch einen Schnellschnitt (161) die Diagnose bestätigt oder verworfen werden.

Roentgendiagnostik

Neben der Palpation und der Hodenfreilegung kommt bei der Diagnostik der Hodentumoren einigen radiologischen Verfahren eine gewisse, adjuvante Bedeutung zu. Zum Nachweis von Lungenmetastasen ist eine Roentgenaufnahme der Lunge in 2 Ebenen eventuell mit Tomographie unumstritten notwendig.
Die Zweckmäßigkeit eines Ausscheidungsurogrammes wird dagegen von einigen Autoren bezweifelt. Auf dem Urogramm können retro-

peritoneale Metastasen an der Verdrängung der Ureteren oder der Nieren erkannt werden. BRADFIELD et al. stellten jedoch fest, daß das Urogramm in 37 % ihrer Fälle falsch negative Befunde lieferte (18). Auch SAGO et al. erhielten nur 48 % richtige Ergebnisse (131). Diese hohe Fehlerquote kann damit erklärt werden, daß nur Metastasen von einer gewissen Größe an zu Verdrängungserscheinungen führen können. Mikroskopische Metastasen können im Urogramm selbstverständlich keine Veränderungen bewirken. Dennoch ist die Anfertigung eines Urogrammes vor der Lymphadenektomie nützlich, da es dem Operateur eine Übersicht über die Topographie des Operationsfeldes bietet.

	Anzahl der LG	pos.	falsch pos.	neg.	falsch neg.	fraglich
MAYOR (1o3)	92	32	9 %	6o	35 %	-
JOHNSON (75)	88	24	4 %	64	16 %	-
KARPAROV et al. (8o)	81	22	41 %	51	6 %	8
BURGENER & FUCHS (23)	74	34	12 %	4o	?	-
WALLACE & JING (168)	67	18	6 %	49	16 %	-
SAFER et al. (13o)	35	12	33 %	21	14 %	2
FISCHER (38)	3o	9	11 %	21	24 %	-
SAGO et al. (131)	29	14	64 %	15	4o %	-
NÖSKE et al. (118)	8	3	67 %	3	1oo %	2
EIGENE LG	56	6	-	34	12 %	16
insgesamt	56o	174	2o %	358	18 %	28

Tab. 34: Lymphographiebefunde unter Berücksichtigung der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde (LG = Lymphographie)

Als weitere Maßnahme zum Nachweis retroperitonealer Metastasen fordert die UICC die Durchführung der Lymphographie (LG). Angesichts einer Fehlerquote von 12 bis 5o % (vgl. Tab. 34) muß der Wert der Lymphographie jedoch bezweifelt werden. Besonders fallen hierbei die falsch-negativen Befunde ins Gewicht. Wie Tab. 35 zeigt, machen sie bis zu 2o % aller Lymphographiebefunde und bis zu 35 % aller negativen Befunde aus. RAY et al. verglichen hinsichtlich der Stadieneinteilung die Genauigkeit der klinischen Untersuchung allein und in Kombination mit der Lymphographie. Dabei stellten sie fest, daß sich zwar die Rate der falsch-positiven Befunde mit Hilfe der Lymphographie auf die Hälfte reduzieren ließ, daß dafür aber die Rate der falsch-negativen Befunde auf fast das Doppelte anstieg (122).

	Anzahl der LG	% falsche Befunde	falsch-negative Befunde	
			% von allen LG	% der negativen LG
MAYOR (1o3)	92	26,1	22,8	35,o
JOHNSON (75)	88	12,5	11,4	15,6
KARPAROV et al. (8o)	73	16,4	4,1	5,8
WALLACE & JING (168)	67	13,4	11,9	16,3
SAFER et al. (13o)	33	21,2	9,1	14,3
FISCHER (38)	3o	2o,o	16,7	23,8
SAGO et al. (131)	29	51,7	2o,7	4o,o
EIGENE LG	4o	1o,o	1o,o	11,8
insgesamt	458	21,2	13,8	17,6

Tab. 35: Häufigkeit falscher Lymphographiebefunde unter besonderer Berücksichtigung der falsch-negativen Befunde (LG = Lymphographie)

Die Lymphographie ist also bei den nicht-seminomatösen Hodentumoren zur Beurteilung der retroperitonealen Metastasierung nicht geeignet. Eine sichere Beurteilung der Lymphknoten kann nur histologisch anhand der Dissektionspräparate erfolgen. Lediglich bei den Seminomen erscheint die Durchführung der Lymphographie nützlich, da bei diesen Tumoren gewöhnlich keine Lymphadenektomie vorgenommen wird. Hier kann die Lymphographie im positiven Fall immerhin einen Hinweis auf die retroperitoneale Ausdehnung des Tumors und damit auf den Umfang der zu bestrahlenden Felder geben.

Neuerdings wird auch die Sonographie zur Diagnostik retroperitonealer Hodentumormetastasen empfohlen (31, 155). Eine Bewertung dieser Methode ist vorläufig noch nicht zu geben.

Tumor-Marker

Seit ca. 1970 wird den sog. Tumor-Markern AFP und beta-HCG im Serum zunehmende Bedeutung beigemessen (78, 93, 134). Seit das HCG nicht mehr mit den herkömmlichen Schwangerschaftstests sondern mit dem empfindlicheren Radioimmunoassay bestimmt wird, konnten erhöhte HCG-Werte außer bei Chorioncarcinomen auch bei einer großen Zahl der übrigen nicht-seminomatösen Hodentumoren beobachtet werden. Da in jüngerer Zeit auch bei Seminomen erhöhte HCG-Werte gefunden wurden (9, 134), kann das beta-HCG wohl nicht länger zur Unterscheidung der Seminome von den nicht-seminomatösen Hodentumoren herangezogen werden. Da aber das AFP bei den Seminomen nicht erhöht ist (31, 134), kann dieser Marker bei der Artdiagnostik nützlich sein.
Zur Differentialdiagnostik skrotaler Schwellungen scheint die Bestimmung von AFP und beta-HCG wenig sinnvoll, da bei unklarer Skrotalschwellung ohnehin eine Hodenfreilegung erforderlich ist. Da die AFP- bzw. HCG-Werte mit zunehmender Disseminierung öfter erhöht sind, kann die Bestimmung dieser Marker mit zur Feststellung des Tumorstadiums beitragen (29, 101, 134).
Die größte Bedeutung hat die Bestimmung von AFP und HCG für die Verlaufskontrolle der Erkrankung. Schon 1960 beobachteten LI et al., daß eine Änderung des Tumorwachstums mit Hilfe der Tumor-Marker wesentlich früher erfaßt werden kann als mit der

klinischen Untersuchung allein (96). Außerdem konnten mehrere Autoren nachweisen, daß ein Abfallen der Werte einen Therapieerfolg, ihre Persistenz ein Therapieversagen und ihr erneuter Anstieg ein Rezidiv anzeigen (22, 31, 87, 141). Da die Forschungen auf diesem Gebiet noch keineswegs abgeschlossen sind, kann die Wertigkeit der Tumor-Marker AFP und beta-HCG zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht endgültig beurteilt werden.

Histologische Diagnostik

Auf die Bedeutung des histologischen Tumortyps für die Therapie und die Prognose wurde bereits eingegangen. Da aber gerade die besonders bösartigen chorialen Anteile in Mischtumoren oft nur sehr kleine Tumorareale einnehmen, sollte die histologische Festlegung des Tumortyps anhand möglichst zahlreicher Schnitte erfolgen. Vor allem die Diagnose eines "reinen" Seminoms darf nur nach sorgfältigster Durchmusterung des Präparates gestellt werden, weil für diesen Tumor eine Strahlentherapie ausreichend ist, für nicht-seminomatöse Tumoren dagegen nicht. Mischtumoren müssen daher immer wie nicht-seminomatöse Tumoren behandelt werden.

Wie Tab. 36 zeigt, hat die Häufigkeit von Mischtumoren in den letzten Jahren stark zugenommen (1o3). Dies könnte bereits auf eine verbesserte histologische Aufarbeitung der Semikastrationspräparate zurückzuführen sein.

PATTON & MALLIS (119)	1959	6,7 %
MAIER & SULAK (1o1)	1973	15,o %
STAEHLER et al. (154)	1975	11,o %
EIGENES KRANKENGUT	1977	22,7 %

Tab. 36: Häufigkeit von Mischtumoren

Der Anteil der Seminome an der Gesamtzahl der Hodentumoren hat in den letzten Jahren erheblich abgenommen. Dies ist in Tab. 37 anhand dreier Untersuchungsreihen der Universitätsklinik Würz-

	Seminome	Nicht-Seminome
WACKER (166) : Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg 1922 bis 1961	(n = 28) 72 %	(n = 11) 28 %
HART (52) : Krankengut der Urologischen Universitätsklinik Würzburg 1955 bis 1969	(n = 16) 4o %	(n = 24) 6o %
Eigenes Krankengut : Urologische Universitätsklinik Würzburg 197o bis 1977	(n = 21) 28 %	(n = 54) 72 %

Tab. 37: Verhältnis von Seminomen zu nicht-seminomatösen Hodentumoren

burg dargestellt. Aus dieser Darstellung geht hervor, daß der Anteil der Seminome von 72 % auf 28 % abgenommen hat.
Diese Abnahme der Seminome überschreitet die Zunahme der Mischtumoren bei weitem. Es stellt sich daher die Frage, ob diese Veränderung der Häufigkeiten nur durch die verbesserte histologische Diagnostik vorgetäuscht wird, oder ob es sich um eine tatsächliche Veränderung handelt, für die dann andere Ursachen gesucht werden müßten.
Aus Abb. 7 geht hervor, daß die Seminome ein um etwa 5 bis lo Jahre höheres Manifestationsalter haben als die nicht-seminomatösen Tumoren (vgl. auch Tab. 7, S. lo). Wenn nun die Verschiebung der Häufigkeiten auf einer tatsächlichen und nicht nur auf einer vorgetäuschten Änderung beruht, dann müßte sich daher ein Absinken des Durchschnittsalters der Hodentumorpatienten insgesamt beobachten lassen. MAYOR berichtet zwar 1978 über ein solches Absinken; dieses läßt sich jedoch in der Literatur nicht nachweisen.

Ob bei der Änderung der Häufigkeiten aetiopathogenetische Faktoren eine Rolle spielen, ist nicht geklärt. Dafür, daß bei der Entstehung der Seminome andere Faktoren beteiligt sind als bei der Entstehung anderer Hodentumoren, spricht jedoch eine

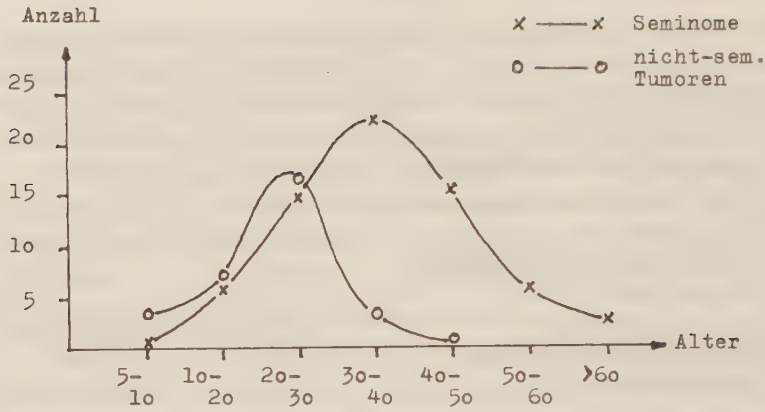

Abb. 7: Altersabhängige Häufigkeit des Auftretens von Seminomen bzw. nicht-seminomatösen Hodentumoren im Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg (RÖHL & HOCHBERG, 1968) (126)

Beobachtung von MORRISON (1976). Nach seinen Untersuchungen sind die Seminome unter den Tumoren in maldescendierten Hoden mit 65 % signifikant (p = 0,04) häufiger vertreten als unter den Tumoren in normal descendierten Hoden (ca. 35 %) (110).

Die Bedeutung des Maldescensus testis - auch des operativ korregierten - für die Entstehung von Hodentumoren ist allgemein anerkannt. Daher sind Patienten mit einem Maldescensus im Hinblick auf die Hodentumoren als Risikopatienten einzustufen. Dies führt zu dreierlei Konsequenzen: Erstens sollte der Maldescensus bis zum 2. Lebensjahr korregiert werden. Hierfür sollte vor einer Operation zunächst eine HCG-Behandlung versucht werden. Zweitens sollten wegen eines Maldescensus operierte Patienten in regelmäßigen Abständen nachuntersucht werden, da auch bei ihnen noch ein erhöhtes Entartungsrisiko besteht. Maldescendierte und besonders ektope Hoden haben nach dem 6. Lebensajahr ihre Funktionsfähigkeit meist bereits verloren. Daher sollte drittens die Entfernung solcher Hoden im Sinne einer Tumorprophylaxe in Erwägung gezogen werden.

III. Therapie der Hodentumoren

Über die Indikation zur Semikastration bei Hodentumoren besteht Einigkeit. Ebenso besteht Einigkeit darüber, daß die Semikastration von einem hohen Inguinalschnitt aus erfolgen soll, damit keine Verbindung zwischen den testikulären und den skrotalen Lymphbahnen geschaffen und damit die Tumoraussaat in die inguinalen Lymphknoten ermöglicht wird.

Lymphadenektomie

Wird bei der histologischen Begutachtung des Semikastrationspräparates ein nicht-seminomatöser Tumor gefunden, so wird nach Ausheilung der inguinalen Operationswunde die retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt (162). Wie bereits besprochen ist die Lymphadenektomie (LE) zur Bestimmung des Tumorstadiums nach dem pTNM-System notwendig. Neben diesem diagnostischen Wert hat die LE aber auch einen therapeutischen Nutzen, wenn die retroperitonealen Lymphknoten vom Tumor befallen sind. Wenn es gelingt, nach Entfernung des Primärtumors auch die tumorös befallenen Lymphknoten vollständig zu entfernen, so kann der Patient durch diese Operation geheilt werden, vorausgesetzt, daß keine Fermetastasen vorliegen (103).

a) Ist eine radikale Lymphadenektomie möglich ?

Da eine Heilung durch die LE nur durch eine vollständige Entfernung aller befallener Lymphknoten möglich ist, stellt sich die Frage, ob eine solche radikale Dissektion überhaupt durchführbar ist. Zur Beantwortung dieser Frage ist zunächst die Kenntnis des lymphatisches Abflußweges des Hodens erforderlich (vgl. S. 17 f.). Nach Befall der von FRALEY et al. (1977) und von HERMANEK et al. (1978) postulierten primären testikulären Lymphstation unterhalb des linken Nierenstieles können infolge der tumorösen Verlegung des Abflußweges retrograd die übrigen paraaortalen und iliacalen Lymphknoten befallen werden. Nach dieser Theorie können also zunächst die Lymphknoten in einem Gebiet befallen werden, das cranial von den Nierenstielen, lateral von den Ureteren und caudal vom inneren Leistenring begrenzt wird (40, 58, 70, 122, 167). Es wurde jedoch auch der

Befall von Lymphknoten oberhalb des Nierenstieles beobachtet (88, 145). 1951 hielten KAPLAN et al. eine radikale Dissektion der Lymphknoten in diesem Gebiet nicht für möglich (77). Auch TAVEL et al. kamen 1963 zu dem Ergebnis, daß etwa 25 % der Lymphknoten in diesem Gebiet der Dissektion entgingen (81). KASWICK, BLOOBERG und SKINNER überprüften 1976 die Fälle von TAVEL et al. und stellten fest, daß bei diesen Patienten kein Versuch unternommen worden war, die großen Gefäße auch an ihrer dorsalen Seite von den Lymphknoten zu säubern. KASWICK et al. lymphadenektomierten daraufhin 12 Personen und konnten dabei in 11 Fällen sämtliche Lymphknoten in dem beschriebenen Gebiet entfernen. Sie kamen daher zu der Überzeugung, daß eine radikale Lymphadenektomie durchaus möglich sei (81). Dies wurde von STAUBITZ et al. bestätigt (157, 158).

b) Wann ist eine Lymphadenektomie nicht angezeigt ?

STAUBITZ hielt 1973 eine LE dann nicht für sinnvoll, wenn außer dem Lymphknotenbefall auch viszerale Metastasen vorlagen (157). Der therapeutische Nutzen der LE kann auch dann bezweifelt werden, wenn es infolge zu ausgedehnter retroperitonealer Metastasierung nicht möglich ist, das gesamte tumoröse Gewebe zu entfernen. Doch wiesen SKINNER und LEADBETTER 1971 darauf hin, daß durch die operative Verkleinerung der retroperitonealen Tumormasse die Erfolgsaussichten für eine anschließende Chemotherapie verbessert werden können (19, 15o). Nach VAHLENSIECK können sogar Lungenmetastasen durch die Entfernung der retroperitonealen Metastasen günstig beeinflußt werden (1o3). In jüngerer Zeit wird auch eine zeitlich verzögerte LE dann durchgeführt, wenn durch die zytostatische Behandlung die retroperitoneale Tumormasse im Stadium II-C stark verkleinert werden konnte (27). Man wird also weder im Stadium II-C noch im Stadium III eine Lymphadenektomie unbedingt ablehnen können.

c) Welche operative Technik sollte gewählt werden ?

Nach STAUBITZ erlaubt die Operation über den transabdominellen Zugang eine bilaterale Ausräumung der Lymphknoten in dem Gebiet zwischen den Nierenstielen cranial, den Ureteren lateral

und der Iliacagabel bzw. dem inneren Leistenring caudal (157). DATHE und WEBER (1978) sind der Ansicht, daß über diesen transabdominalen Zugang die Entfernung bilateraler und interaortocavaler Lymphknotenmetastasen am ehesten möglich sei (28). KÖRNER (1978) weist dagegen darauf hin, daß die Radikalität cranial der Nierenstiele über diesen Zugang nicht immer gewährleistet sei (88).
Cranial der Nierenstiele ist die Dissektion nach KÖRNER sowie nach SIGEL eher über den thorakoabdominalen Zugang möglich (88, 145). Auch SKINNER spricht sich für diesen Zugang aus (148). Aber sowohl SIGEL als auch STAUBITZ halten eine bilaterale Dissektion bei diesem thorakoabdominalen Zugang für kaum möglich (145, 157, 158). Nach KÖRNER hat diese Technik überdies den Nachteil, daß zwei Körperhöhlen eröffnet werden müssen und daß damit die Belastung für den Patienten größer ist. Dennoch empfiehlt er diesen Zugang für Fälle mit besonders ausgedehnter retroperitonealer Metastasierung. (88).
Einige Autoren empfehlen auch den retroperitonealen Zugang, doch wird die Operation wegen der Unvollständigkeit der Dissektion nur sehr selten über diesen Zugang durchgeführt.
An der Urologischen Universitätsklinik Würzburg wird die LE über den transabdominalen Zugang vorgenommen. Wenn eine bilaterale Ausräumung angestrebt wird, ist dieser Zugang nach den Angaben der meisten Autoren der geeignete (28, 145, 158). Dennoch sollte die Empfehlung von KÖRNER, der sich gegen eine kategorische Entscheidung dieser Frage ausspricht und eine individuelle Indikationsstellung empfiehlt, nicht unberücksichtigt bleiben (88).

d) unilaterale oder bilaterale Dissektion ?

Die Beantwortung der Frage nach unilateraler oder bilateraler Dissektion hängt entscheidend davon ab, ob die Lymphabflußwege des Hodens im Retroperitonealraum mit den Lymphknoten der kontralateralen Seite kommunizieren. Nach JAMIESON und DOBSON (1910) sowie WAHLQUIST et al. (1966) kommt eine derartige Kreuzung nur von rechts nach links vor. Lediglich in Ausnahmefällen könne durch Lymphrückstau auch eine Metastasierung von links nach rechts erfolgen (70, 167). Nach Beobachtungen von

BORSKI (1973) sind Kreuzungen von rechts nach links zwar häufiger, es kommen aber auch solche von links nach rechts vor (16). Bei der Analyse der Lokalisationen retroperitonealer Metastasen von 122 Hodentumorpatienten stellten RAY et al. (1974) fest, daß 2o % der Patienten beidseitige Metastasen hatten, und daß dabei sogar die Patienten mit linksseitigem Primärtumor überwogen (122). Schließlich konnten HERMANEK et al. (1978) zeigen, daß beidseitige Metastasen bei rechtsseitigem Primärtumor keineswegs signifikant häufiger auftreten als bei linksseitigem Primärtumor (58). Auch im Krankengut der Urologischen Universitätsklinik Würzburg waren die retroperitonealen Metastasen bei 37 % der Patienten beidseitig lokalisiert. Von 1o Patienten mit Metastasen eines linksseitigen Tumors hatten 4 Patienten beidseits Metastasen. Tab. 38 zeigt die Lokalisation der retroperitonealen Metastasen im eigenen Krankengut sowie im Krankengut von RAY et al. und von HERMANEK et al.

Primärtumor	Fall-zahl	Metastasen - Lokalisation		
		ipsi-lateral	beid-seits	nur kontra-lateral
RECHTS				
HERMANEK et al. 1978 (58)	29	52 %	48 %	-
RAY et al. 1974 (122)	61	85 %	13 %	2 %
EIGENE FÄLLE	9	67 %	33 %	-
LINKS				
HERMANEK et al.	29	59 %	41 %	-
RAY et al.	61	8o %	2o %	-
EIGENE FÄLLE	1o	5o %	4o %	1o %

Tab. 38: Lokalisation der retroperitonealen Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren

Angesichts dieser Befunde ist es offensichtlich, daß eine beidseitige Metastasierung sowohl bei rechtsseitigem als auch bei linksseitigem Primärtumor erfolgen kann. Dies gilt vor allem für die Stadien mit ausgedehnter Metastasierung (II-B, II-C, III). Wenn dagegen nur eine solitäre Lymphknotenmetastase vorliegt (Stadium II-A), so ist diese nach den Befunden von RAY et al. bei linksseitigem Primärtumor immer links lokalisiert. Lediglich bei rechtsseitigem Primärtumor kann nach seinen Beobachtungen eine solitäre Metastase auch kontralateral lokalisiert sein (122). Im eigenen Krankengut war jedoch auch einmal bei einem linksseitigen Primärtumor die solitäre Metastase kontralateral lokalisiert.
Die Möglichkeit einer beidseitigen Metastasierung begründet also zunächst die Forderung nach einer bilateralen Dissektion.

Seit etwa 1974 wird diskutiert, ob nicht auch eine modifizierte bilaterale Lymphadenektomie ausreichend sein könne. Unter dieser modifizierten LE verstehen RAY, HAJDU und WHITMORE die Dissektion der Lymphknoten in einem Gebiet, dessen craniale und caudale Begrenzung der üblichen LE entspricht, bei der aber die lateralen Grenzen je nach Seite des Primärtumors verschieden sind. Bei linksseitigem Primärtumor wird die Dissektion nach lateral durch den linken Ureter und nach rechts durch die Vena cava begrenzt. Bei rechtsseitigem Primärtumor gelten als laterale Grenzen der rechte Ureter und die Aorta, wobei lediglich im Bereich unterhalb des linken Nierenstieles auch über die Aorta hinaus disseziert wird (122).
Wie bereits erwähnt, besteht nach Ansicht einiger Autoren unterhalb des linken Nierenstieles eine primäre Lymphstation für beide Hoden, die immer als erste metastatisch befallen wird (4o, 58). Der Befall anderer Lymphknoten erfolgt nach dieser Theorie nur, wenn die primäre Station ("Schildwächterknoten") bereits befallen ist. Geht man von dieser Theorie aus, so erscheint die modifizierte LE in den Fällen gerechtfertigt, in denen entweder die Schildwächterknoten tumorfrei sind (da dann auch keine anderen Lymphknoten befallen sein dürften) oder in denen nur ein Knoten dieser Primärstation isoliert befallen ist. Dies entspräche den Tumorstadien I und

II-A. Zwar beobachteten RAY et al. und auch HERMANEK et al. mehrere Patienten, bei denen die Schildwächterknoten tumorfrei waren und dennoch weiter caudal solitäre Metastasen bestanden; diese solitären Metastasen lagen jedoch immer im Gebiet der modifizierten LE. Nach RAY et al. scheint also zwar die Theorie der primären Lymphstation nicht bestätigt zu werden; dennoch halten diese Autoren die Durchführung der modifizierten Lymphadenektomie in den Stadien I und II-A für vertretbar (122). Da vergleichende Studien zu diesen Thema noch nicht vorliegen, kann die modifizierte Lymphadenektomie noch nicht abschließend beurteilt werden. Hauptanliegen der Modifizierung der Lymphadenektomie ist die Erhaltung der Ejakulation nach der Operation. Als vorteilhaft wird auch die Verkürzung der Operationszeit angesehen.

e) postoperativer Ejakulationsverlust

Bei etwa 9o % der lymphadenektomierten Patienten bleibt nach der Operation die Ejakulation aus (vgl. Tab. 2o, S. 36). Dieser Ejakulationsverlust wurde früher damit erklärt, daß der Verschluß des Blasenhalses in der Ejakulationsphase infolge der operativen sympathischen Denervierung nicht mehr eintrete und es daher zu einer "retrograden" Ejakulation in die Blase komme. HERRLINGER et al. (1977) untersuchten den nach Masturbation gewonnenen Urin von 12 lymphadenektomierten Patienten, bei denen nach der LE die Ejakulation ausgeblieben war. Sie fanden jedoch nur bei 3 Patienten die erwarteten Spermien im Urin (59). Bei einer entsprechenden Untersuchung konnten KEDIA et al. (1975) keinerlei Anzeichen einer "retrograden" Ejakulation feststellen (82). Aus dem Fehlen von Fruktose und Spermien im untersuchten Urin schlossen KEDIA et al. vielmehr, daß bereits der Transport der Spermien durch den Ductus deferens und die Samenblasen gestört sein müsse. Dies führten sie in Übereinstimmung mit WEISSBACH et al. und mit BARTELS und MÖLLER darauf zurück, daß bei der Lymphadenektomie die Plexus mesentericus und hypogastricus sowie sympathische Ganglien geschädigt würden. Die postganglionären Fasern dieser Plexus sind für die Kontraktionen des Ductus deferens, der Samenblasen und der Prostata sowie für die Lösung des re-

flektorischen Verschlusses der Ductuli ejaculatorii verantwortlich (8, 82, 172). Die intraoperative Schädigung dieser Ganglien könnte vielleicht durch die Modifizierung der Lymphadenektomie vermindert werden. Statistische Untersuchungen hierzu liegen jedoch noch nicht vor. Nach persönlicher Mitteilung beträgt die Rate des Ejakulationsverlustes nach modifizierter Lymphadenektomie nur noch ca. 25 % (WEISSBACH).

Wie die Untersuchung von HERRLINGER et al. zeigt, scheint bei einigen Patienten eine retrograde Ejakulation vorzuliegen. Daher schlagen JONAS et al. (1977) und WEISSBACH et al. (1978) vor, einige Zeit nach der LE den Urin der Patienten nach Masturbation zu untersuchen. Werden im Urin Spermien gefunden, so kann ein Therapieversuch mit dem Sympathikomimetikum Midodrin (GUTRON) unternommen werden (76, 171). Dieses Medikament soll einen Verschluß des Blasenhalses bewirken.

f) therapeutische Erfolge der Lymphadenektomie

Wenn der Patient sich klinisch im Stadium I befindet, so hat die Lymphadenektomie lediglich den Zweck, sicherzustellen, daß nicht doch mikroskopische Metastasen vorliegen. Im Stadium I ist die LE also eine rein diagnostische Maßnahme. Im Stadium II ist die LE darüber hinaus eine therapeutische Maßnahme, wenn es gelingt, mit dieser Operation alle vom Tumor befallenen Lymphknoten zu entfernen. 1971 berichtete SKINNER, daß er 15 von 27 Patienten im Stadium II vollständig von Metastasen befreien konnte. Von 31 Patienten im Stadium I entwickelten nur 3 Patienten im weiteren Verlauf noch retroperitoneale Metastasen (15o). 1973 beobachtete STAUBITZ bei Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren im Stadium I nach der LE eine 3-Jahres-Überlebensrate von 93 % (n = 45) und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 86 % (n = 36). Bei Patienten im Stadium II fand er entsprechende Raten von 75 % (n = 2o) bzw. 7o % (n = 17) (159).
1978 berichtete MAYOR über eine Überlebensrate von 96 % (n = 93) für Patienten im Stadium I und von 44 % (n = 59) für Patienten im Stadium II. Zusammengenommen ergibt dies eine Überlebensrate von 67 % (n = 152) (1o3).

Schon 1959 konnten PATTON und MALLIS die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren in den Stadien I und II durch die Lymphadenektomie von 15 % auf 68 % verbessern und damit den therapeutischen Nutzen der Lymphadenektomie deutlich demonstrieren (119).

Strahlentherapie

Bei den Seminomen ist die Strahlentherapie nach allgemein anerkannter Auffassung heute die Behandlungsmethode der Wahl. Mit der Strahlentherapie können bei diesen Tumoren in den Stadien I und II 5-Jahres-Überlebensraten von 8o bis loo % erreicht werden (vgl. Tab. 21, S. 37) (24, 31, 41, 1o6, 138). Auf die Technik der Strahlentherapie wurde bereits eingegangen (vgl. S. 36 ff.).

Auch bei den nicht-seminomatösen Hodentumoren wurde etwa bis zur Mitte dieses Jahrhunderts nach der Semikastration häufig eine Strahlenbehandlung durchgeführt, da die operativen Behandlungsverfahren noch ungenügend entwickelt waren und die Bestrahlung bei anderen Tumoren gute Ergebnisse gebracht hatte. Zu diesem Zeitpunkt gab es die Chemotherapie für Hodentumoren noch nicht, die erst ca. 196o eingeführt wurde.
Heute hat die Strahlentherapie bei den nicht-seminomatösen Hodentumoren an Bedeutung verloren. Dies hat mehrere Gründe. Der erste Grund ist die geringe Strahlensensibilität dieser Tumoren. Es ist bekannt, daß die Chorioncarcinome auf eine Bestrahlung nicht ansprechen (68, 98, 139). Für die embryonalen Carcinome und die Teratome gilt, daß diese Tumoren auf eine Bestrahlung bedeutend schlechter - wenn überhaupt - ansprechen als die Seminome und daß zu ihrer Behandlung erheblich höhere Strahlendoses notwendig wären (29, 68, 119, 139). Ein weiteres Argument gegen die Strahlentherapie nicht-seminomatöser Hodentumoren ist die Tatsache, daß es sich bei der Bestrahlung nur um eine lokale Maßnahme handelt. Eine solche lokale Therapie ist im Stadium I nach der Semikastration nicht erforderlich. Im Stadium II geht es nach der Lymphadenektomie, die schon aus diagnostischen Gründen unbedingt durchgeführt werden muß, darum, eventuell nicht entfernte Lymphknotenmeta-

stasen zu behandeln und einer Absiedlung in andere Organe, besonders in die Lunge vorzubeugen. Selbst eine Bestrahlung der paraaortalen, mediastinalen und supraclaviculären Lymphknoten wäre hierfür jedoch nicht ausreichend, da sie z.B. die Lungen nicht miterfaßt. Zudem ist hier die Strahlenschädigung von Herz und Lungenwurzel zu berücksichtigen (98). Im Stadium II kann daher nur eine systemische Therapie Erfolg haben. Daher wird heute im Stadium II in den meisten europäischen Ländern und in den USA die Chemotherapie der Strahlentherapie vorgezogen. Das gleiche gilt in verstärktem Maße auch für das Stadium III. Hier ist unter kurativen Gesichtspunkten eine Bestrahlung nicht angezeigt. Auch ist hier zu bedenken, daß die Lungenmetastasen nicht-seminomatöser Hodentumoren noch schlechter auf eine Bestrahlung ansprechen als die Lymphknotenmetastasen (94). Noch entscheidender ist, daß die Bestrahlung eine eventuell nachfolgende Chemotherapie bezüglich der Dosis begrenzt. Im allgemeinen kann nach Vorbestrahlung nur noch etwa 3/4 der Zytostatikadosis gegeben werden. Dies ist unter anderem mit der verstärkten und weit länger anhaltenden Myelosuppression zu erklären (98). Aber auch die spezifische Toxizität einzelner Zytostatika wird durch die Bestrahlung verstärkt. So werden z.B. eine vermehrte Hautschädigung durch Actinomycin, eine Steigerung der Kardiotoxizität von Adriamycin und eine stärkere Ausprägung der fibrotischen Lungenveränderungen durch Bleomycin nach Vorbestrahlung diskutiert (66, 96, 98).
Während also die Nebenwirkungen durch die Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie verstärkt werden, konnte eine Verbesserung der Prognose durch diese Therapiekombination nicht nachgewiesen werden (2o). Im Stadium III kann eine Strahlenbehandlung lediglich palliativ zur Schmerztherapie von Nutzen sein (2o, 68, 155, 163).

Chemotherapie

Fortschritte bei der Therapie der Hodentumoren wurden in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Chemotherapie gemacht. Auf diesem Gebiet sind heute in zunehmendem Maße neue Entwicklungen zu verzeichnen und die Forschung kann hier noch keineswegs als abgeschlossen betrachtet werden.

a) Welche Zytostatika sollen eingesetzt werden ?

Wie bereits aus der Vielzahl der vorgeschlagenen Therapieschemata hervorgeht, herrscht bei der Anwendung der Chemotherapie noch einige Unsicherheit. Für die Hodentumoren wurde die Chemotherapie 1960 durch LI et al. eingeführt. LI et al. erzielten mit einer Kombinationstherapie aus Actinomycin, Methotrexat und Leukeran Ansprechraten von 10 bis 30 % (96). Gleich gute Ergebnisse wurden in der Folge auch für die Actinomycin-Monotherapie berichtet (150). Bei dieser Monotherapie treten im Vergleich zur der Kombinationstherapie nach LI et al. zudem weniger Nebenwirkungen auf. Während HILL et al. (1972) bei der Therapie mit Mithramycin noch bei 13,5 % ihrer Patienten therapiebedingte Todesfälle verzeichnen mußten (60), konnte KENNEDY (1972) diese Todesfälle durch die alternierende Gabe von Mithramycin in einer individuellen Dosierung vermeiden (84). Seit etwa 1974 werden gute Therapieergebnisse mit Kombinationen aus Bleomycin und den Vincaalkaloiden beschrieben, mit denen die Ansprechraten auf 30 bis 40 % verbessert werden konnten (65, 133, 143, 153). 1978 berichtete JELLINGHAUS über Erfahrungen mit einer sequentiellen Kombinationstherapie mit Bleomycin, Vincristin und Holoxan. Hierbei werden zunächst Bleomycin und dann Vincristin gegeben, die eine Zellarretierung bewirken. Durch die folgende Gabe von Holoxan werden dann die arretierten Zellen abgetötet. Als Vorteile dieses Schemas wird angenommen, daß zur Zellarretierung niedrigere Dosen notwendig seien und daher die Nebenwirkungen geringer gehalten werden können und daß durch vorangehende Arretierung des Zellflusses mit Vincristin und Bleomycin mit einer einzigen Holoxangabe mehr Zellen abgetötet werden können, als dies normalerweise der Fall wäre (73). Ebenfalls 1978 empfahl SEEBER eine Kombinationsbehandlung mit Adriamycin und cis-Platinum. Mit dieser Behandlung erzielte er Ansprechraten von 80 % (142).
Tab. 39 zeigt die Ansprechraten einiger Kombinationstherapien unter Berücksichtigung der Dauer der Vollremissionen. Die derzeit günstigsten Resultate mit der Chemotherapie bei disseminierten Hodentumoren stellte SEEBER 1978 zusammen (Tab. 40).

Autoren	Zyto-statika	Stadium	Voll-rem.	Teil-rem.	Dauer
LI et al. 1960 (96)	ACT-MET -LEU	II-III	30 %	22 %	bis 18 Monate
SAMUELS 1975 (133)	VBL-BLE	III	29 %	41 %	ca.100 Wochen
SEEBER 1975 (143)	ADR-VCR -BLE	III	31 %	19 %	bis 11 Monate
EINHORN & DONOHUE 1977 (35)	ADR-VCR -BLE	II-III	38 %	50 %	bis 2 Jahre
	VBL-DDP -BLE	II-III	76 %	19 %	bis 2 Jahre
SPIGEL 1978 (153)	VBL-BLE	III	44 %	21 %	bis 48 Wochen

Tab. 39: Ansprechraten auf verschiedene Kombinations-therapien und Dauer der Vollremissionen

Autoren	Zyto-statika	Fall-zahl	Ansprech-rate	Vollre-missionen
EINHORN et al.	VBL-DDP -BLE	47	100 %	74 %
SAMSON et al.	VBL-DDP -BLE	57	86 %	56 %
CVITKOVIC et al.	VBL-ACT -END-DDP-BLE	92	85 %	60 %
Westdeutsches Tumorzentrum Essen	VBL-ADR-BLE-DDP sequentiell	40	87 %	67 %

Tab. 40: Derzeit günstigste Resultate bei der Chemotherapie disseminierter Hodentumoren (SEEBER, 1978) (155)

(ACT = Actinomycin; ADR = Adriamycin; BLE = Bleomycin;
DDP = cis-Platinum; END = Endoxan; LEU = Leukeran;
MET = Methotrexat; VBL = Vinblastin; VCR = Vincristin)

Heute wird sehr häufig die Chemotherapie nach dem Schema von EINHORN & DONOHUE durchgeführt (vgl. S. 45). Dabei wird eine Kombination aus Bleomycin, Vinblastin und cis-Platinum eingesetzt (35).
An der Urologischen Universitätsklinik Würzburg wird die Chemotherapie derzeit mit einer Dreifachkombination aus Bleomycin, Vincristin und Holoxan durchgeführt. Statt des Holoxan wird auch cis-Platinum zunehmend eingesetzt. Die Medikamente werden dabei folgendermaßen dosiert:

Bleomycin	15 mg/die	an den Tagen 1 bis 5
Vincristin	1 mg/die	an den Tagen 1 bis 5
Holoxan	4 g/die	an den Tagen 1 bis 5
oder		
cis-Platinum	5o mg/die	an den Tagen 1, 3, 5

Mit dieser Kombination wird die adjuvante Chemotherapie im Stadium II durchgeführt und auch die Chemotherapie im Stadium III eingeleitet. Bleibt im Stadium III eine Remission aus, so werden Therapieversuche auch mit Adriamycin (1 x 1oo mg) und mit Vinblastin (2o mg/m^2 KOF, aufgeteilt auf 2 Tage) unternommen. Im Stadium III erfolgt die Therapie bis zur Vollremission. Besteht dann noch der Verdacht auf retroperitoneale Metastasen, so wird auch in diesem Stadium noch eine Lymphadenektomie angestrebt. Danach schließt sich eine adjuvante Chemotherapie über höchstens 2 Jahre (nach Tumorfreiheit) an. Soweit möglich werden die einzelnen Serien in vierwöchigen Abständen appliziert.

b) In welchem Stadium soll zytostatisch behandelt werden ?

Wegen der Rezidivquote von 1o bis 2o % im Stadium I befürwortete SKINNER 1976 eine Chemotherapie bereits in diesem Stadium (147). Da hierdurch aber bis zu 9o % der Patienten den Belastungen und Risiken der Chemotherapie unnötig ausgesetzt werden, lehnen SEEBER und SCHMIDT den Einsatz der Zytostatika in diesem Stadium ab (136). Auch an der Urologischen Universitätsklinik Würzburg wird im Stadium I nicht zytostatisch behandelt. Die 1o bis 2o % rezidivgefährdeten Patienten müssen aber durch engmaschige Kontrolluntersuchungen erfaßt und beim Mani-

festwerden von Metastasen sofort therapiert werden. Die Kontrolluntersuchungen stützen sich neben der klinischen und der roentgenologischen Untersuchung vor allem auf die Bestimmung der Tumor-Marker im Serum. Lediglich beim Chorioncarcinom scheint nach SEEBER schon im Stadium I eine Chemotherapie angezeigt zu sein (142).

Für das Stadium II empfehlen heute viele Autoren, wie z. B. ANSFIELD et al., MERRIN und MURPHY oder HÖFFKEN et al. den Einsatz von Zytostatika im Sinne einer "adjuvanten" Chemotherapie. (5, 66, 1o8). Darunter ist im Stadium II nach SEEBER und SCHMIDT die intermittierende Gabe von Zytostatika nach der Lymphadenektomie zu verstehen, wenn eine radikale Entfernung der Metastasen möglich war (136). Im Stadium II muß mit einer Rezidivquote von 4o bis 7o % gerechnet werden. Es wird angenommen, daß dies auf Areale des Tumors zurückzuführen ist, die der Dissektion entgangen aber nicht lokalisierbar sind. Wegen der hohen Rezidivquote ist der Anteil der unnötig belasteten Patienten im Stadium II erheblich geringer als im Stadium I. Deshalb und auch wegen des guten Ansprechens gerade kleiner Metastasen kann die adjuvante Chemotherapie im Stadium II durchaus als gerechtfertigt gelten.
Bei Patienten im Stadium II-C, die primär inoperabel sind, sollte zunächst mit Hilfe der Chemotherapie eine Verkleinerung der retroperitonealen Tumormasse angestrebt werden. Danach sollte lymphadenektomiert und schließlich für etwa 2 Jahre weiter adjuvant chemotherapiert werden (27). Der Wert der Langzeitchemotherapie ist dabei noch nicht gesichert.

Im Stadium III ist heute die Chemotherapie die Behandlungsmethode der Wahl (2o, 68, 155, 163). Auch in diesem Stadium können mit einer Kombinationstherapie mitunter noch gute Erfolge erzielt werden (vgl. Tab. 4o, S. 89).

c) Beurteilungskriterien für die Erfolge der Chemotherapie

Zur Beurteilung des Erfolges der Chemotherapie genügt die alleinige Angabe der Ansprechrate nicht. Bei der Ansprechrate muß vielmehr unterschieden werden zwischen Voll- und Teilremissionen. Entscheidend ist, wie hoch der Prozentsatz der

Vollremissionen ist und wie lange diese anhalten.
Daneben muß auch nach den auftretenden Nebenwirkungen gefragt werden. Hierbei ist auch zu beachten, daß diese Nebenwirkungen sowie ihre Folgeerscheinungen durch begleitende Behandlung gemildert werden können. Diese begleitende Behandlung kann je nach den Erfordernissen in Anämietherapie, Infektprophylaxe, Anregung der Diurese zur Vermeidung von Nierenschäden, Gabe von schleimhautschützenden oder antiemetischen Medikamenten, Harnalkalisierung zur Harnsäuresteinprophylaxe etc. bestehen. Schließlich spielt auch die Einhaltung ausreichend langer Erholungsintervalle zwischen den einzelnen Serien eine Rolle. Diese Intervalle dürfen jedoch nicht so lange sein, daß sich auch der Tumor wieder "erholen" kann. In den letzten Jahren wurden diese Intervalle von etwa 3 Monaten auf etwa 4 Wochen verkürzt.
Um die Erfolge der Chemotherapie richtig zu beurteilen ist also zu fragen, wie viel beschwerdearme bzw. beschwerdefreie Überlebenszeit für den Patienten gewonnen werden konnte. Diese Frage ist von Bedeutung, wenn man sich nicht dem Vorwurf einer Lebensverlängerung um jeden Preis aussetzen will. Dies ist jedoch nicht als ein Argument gegen eine Chemotherapie in sog. "hoffnungslosen" Fällen zu verstehen. Im Gegenteil kann es gerade bei diesen Patienten nur darum gehen, eine möglichst lange Zeit zu gewinnen, über die der Patient wirklich verfügen kann.

Prognose

Wie bereits erwähnt, hängt die Prognose der Hodentumoren vor allem vom histologischen Tumortyp, vom Tumorstadium und von der Therapie ab.
Unter den reinen Formen der germinalen Hodentumoren hat das Seminom die beste Prognose. In absteigender Reihe folgen dann die Teratome, die embryonalen Carcinome und schließlich mit der schlechtesten Prognose die Chorioncarcinome. Bei den Mischtumoren richtet sich die Prognose im allgemeinen nach den bösartigsten Anteilen. Obwohl choriale Anteile die Prognose erheblich verschlechtern sollen, konnte dies bei den 6 Patienten im eigenen Krankengut, deren Primärtumoren oder Metastasen

unter anderen auch choriale Anteile enthielten, nicht bestätigt werden.
Im Stadium I haben die Hodentumoren ungeachtet des Tumortyps eine relativ günstige Prognose (24, 31, 158). Sind bereits Metastasen vorhanden, so verschlechtert sich die Prognose rasch (163). So konnte HALAMA beobachten, daß von den Seminompatienten, die bei der Diagnose ihres Hodentumors noch keine Metastasen hatten, bereits 197o 7o bis 89 % die 5-Jahres-Grenze überlebten. Bei Seminompatienten mit Metastasen waren es dagegen nur 3o bis 38 %. Für Patienten mit nicht-seminomatösen Hodentumoren waren die entsprechenden Zahlen 65 bis 76 % (ohne Metastase) und 4o bis 5o % (mit Metastasen) (5o). Auch FUCHS und GIROD (1975) fanden bei 13o Patienten, daß pathologische Lymphographiebefunde eine wesentlich schlechtere Prognose ergaben als normale Befunde (43). Mit dem Auftreten von Lungenmetastasen (Stadium III) verschlechtert sich die Prognose gegenüber dem Stadium II noch einmal und eine Rezidivfreiheit von mehr als 2 Jahren ist hier nur noch in 3o bis 4o % der Fälle zu erwarten (31, 163).

Bei den Seminomen in den Tumorstadien I und II kann mit der Bestrahlung eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 9o % erreicht werden (24, 31, 41, 1o6, 138). Im Stadium III ist dagegen auch bei den Seminomen die Strahlentherapie allein oft nicht mehr ausreichend und eine zusätzliche Chemotherapie kann erforderlich werden.
Bei den nicht-seminomatösen Hodentumoren sind die Auswirkungen der Therapie auf die Prognose wegen der Verwendung vieler verschiedener Nomenklaturen schwer abzuschätzen. PATTON und MALLIS gaben 1959 für nicht-seminomatöse Tumoren in den Stadien I und II eine 5-Jahres-Überlebensrate von 15 % an, wenn lediglich eine Semikastration und eine Bestrahlung durchgeführt wurde. Bei zusätzlicher Lymphadenektomie stieg diese Rate um mehr als das Vierfache auf 68 % an (119). 1974 konnten STAUBITZ et al. für nicht-seminomatöse Tumoren im Stadium II eine 5-Jahres-Überlebensrate von 7o % erreichen, wenn sie nur die Semikastration und die Lymphadenektomie durchführten (158). Aus diesen Zahlen leiteten die Autoren ab, daß die Lymphadenektomie die Prognose

deutlich verbessert, während die Bestrahlung bei den nicht-seminomatösen Tumoren keinen wesentlichen Einfluß auf die Prognose hat. Im Tumorstadium II muß nach der Lymphadenektomie mit einer Rezidivquote von 4o bis 7o % gerechnet werden. Mit der Chemotherapie können hier in 6o bis 7o % der Fälle noch Vollremissionen erzielt werden, von denen die Hälfte als potentiell geheilt angesehen werden kann (42). Im disseminierten Stadium (III) kann mit Semikastration und Lymphadenektomie allein eine Heilung nicht erreicht werden (1o3). Hier können jedoch nach Aussagen einzelner Autoren mit der Chemotherapie noch in 5o bis 7o % der Fälle Vollremissionen erzielt werden (142). In diesem Stadium hängt also die Prognose weitgehend vom Erfolg der zytostatischen Therapie ab.

In wieweit man von einer "Heilung" sprechen kann, wenn der Patient die 2-Jahres-Grenze rezidivfrei überlebt hat, ist umstritten. DOUWES et al. (1978) geben an, daß bei etwa 9o % der zweijährig rezidivfreien Patienten mit einer Heilung gerechnet werden könne (31). Auch PATTON und MALLIS sahen die meisten Todesfälle innerhalb der ersten 2 Jahre und BORSKI beobachtete nach dieser Zeit nur noch ganz selten einen Todesfall infolge der Tumorerkrankung (16, 119). Anhand einer Auswertung von 834 Krankengeschichten konnten NEFZGER und MOSTOFI 1972 zeigen, daß 8o % der Patienten, die die 2-Jahres-Grenze erreicht hatten, auch nach 17 Jahren noch am Leben waren. Sie stellten fest, daß 83 % der zweijährig und 93 % der fünfjährig rezidivfreien Patienten eine normale Lebenserwartung hatten (11o). DIXON und MOORE sowie PATTON und MALLIS mußten in ihren großen Untersuchungsreihen jenseits der 5-Jahres-Grenze nur noch 2 % resp. 1,1 % Todesfälle verzeichnen (29, 119). In letzter Zeit wird jedoch scheinbar öfter über Todesfälle auch noch nach mehr als 2 Jahren berichtet. Dies könnte daran liegen, daß Patienten, die früher innerhalb der ersten 2 Jahre verstorben wären, heute infolge der verbesserten Therapie diese Zeit zwar noch überleben, dann aber doch noch an ihrer Erkrankung versterben.

Wie Tab. 41 zeigt, hat sich die 5-Jahres-Überlebensrate in den letzten Jahren erheblich verbessert. Dieser Fortschritt sei an-

1959 PATTON & MALLIS	(119)	44 %
1965 ROBSON et al.	(125)	41 - 53 %
1970 HALAMA	(50)	70 %
1975 STAEHLER et al.	(154)	ca. 80 %

Tab. 41: Entwicklung der 5-Jahres-Überlebensrate für die Stadien I und II in den letzten 20 Jahren

hand eines Vergleiches dreier Untersuchungsreihen der Universitätsklinik Würzburg noch einmal belegt. In dem von WACKER bearbeiteten Krankengut von 1922 bis 1961 (n = 39) betrug die Sterberate 67 % (166). Für die von HART beschriebenen Fälle von 1955 bis 1969 (n = 40) lag diese Rate mit 70 % noch in der gleichen Größenordnung (52). Für das in der vorliegenden Arbeit besprochene Krankengut von 1970 bis 1977 (bei n = 69) betrug die Sterberate nur noch 19 %. Zwar läßt die im eigenen Krankengut beobachtete Überlebensrate von 81 % wegen der teilweise noch recht kurzen Beobachtungszeiten noch keine endgültigen Schlüsse zu, dennoch kann dieses Ergebnis im Zusammenhang mit den emtsprechenden Angaben in der Literatur als ermutigender Aspekt betrachtet werden.

Hinsichtlich ihrer Malignität sind die Hodentumoren also heute wie früher durchaus ernst zu nehmen. Dennoch können heute dank der verbesserten Therapiemethoden bis zu ca. 70 % der Patienten geheilt werden. Auch bei den besonders bösartigen Tumorformen und auch in den disseminierten Stadien der Erkrankung kann in vielen Fällen noch eine gegenüber früher deutlich größere Lebensverlängerung erreicht werden.

E ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird ein Überblick über das klinische Erscheinungsbild der Hodentumoren gegeben. Hierfür werden die Angaben in der Literatur mit den Ergebnissen einer katamnestischen Auswertung des Krankengutes der Urologischen Klink und Poliklink der Universität Würzburg aus den Jahren 1970 bis 1977 verglichen. Dieses Krankengut unfaßt 75 Patienten mit malignen Hodentumoren.

Da bisher wegen der Vielfalt der verwendeten Nomenklaturen einzelne Untersuchungsergebnisse häufig nicht vergleichbar waren, muß heute eine Vereinheitlichung der Nomenklaturen angestrebt werden. Hierfür eignen sich die histologische Klassifizierung nach der WHO-Nomenklatur und die Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC, die in der vorliegenden Arbeit besprochen werden.

Bei der Diagnostik der Hodentumoren kommt der Palpation und der Hodenfreilegung sowie der exakten histologischen Begutachtung der Operationspräparate die größte Bedeutung zu. Zum Nachweis von Metastasen ist vor allem die Roentgenaufnahme der Lunge geeignet. Dem Ausscheidungsurogramm kommt ebenso wie der Sonographie eine adjuvante Bedeutung zu. Die Lymphographie ist wegen der hohen Fehlerquote von 12 bis 50 % als Routineuntersuchung zur Erfassung retroperitonealer Metastasen nicht geeignet. Die Bedeutung der Tumor-Marker im Serum, denen in letzter Zeit zunehmende Aufmerksamkeit geschenkt wird, kann noch nicht abschließend beurteilt werden. Sie scheinen vor allem für die Verlaufskontrolle der Erkrankung von Nutzen zu sein.

Bei der Therapie der Hodentumoren ist zunächst immer die Semikastration durchzuführen. Sie hat diagnostischen und therapeutischen Wert.
Bei den Seminomen ist dann die Strahlentherapie die Behandlungsmethode der Wahl. Mit der Bestrahlung können bei den Seminomen in den Stadien I und II 5-Jahres-Überlebensraten

von ca. 9o % erreicht werden.
Bei den nicht-seminomatösen Hodentumoren ist nach der Semikastration zur Feststellung der Tumorausdehnung die retroperitoneale Lymphadenektomie angezeigt. Im Stadium II hat die Lymphadenektomie auch kurativen Wert. Seit ihrer Einführung konnte die Überlebensrate der Patienten mit Hodentumoren von 15 % auf ca. 7o % verbessert werden.
Durch die adjuvante Chemotherapie kann bei nicht-seminomatösen Tumoren im Stadium II die Rezidivquote von 4o bis 7o % erheblich gesenkt werden. Mit Lymphadenektomie und Chemotherapie kann im Stadium II eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 8o % erreicht werden.
Das Stadium III ist eine Domäne der Chemotherapie. Selbst in diesem Stadium können noch bis zu 7o bis 8o % Vollremissionen erzielt werden. Davon kann etwa die Hälfte der Patienten als geheilt betrachtet werden. Die Chemotherapie wird heute meist in Form einer Dreierkombination mit möglichst kurzen Therapieintervallen durchgeführt.

Die Prognose der Hodentumoren hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die Entwicklung der 5-Jahres-Überlebensrate von 15 % um 196o auf ca. 8o % heute macht dies deutlich. Diese Verbesserung geht hauptsächlich auf die Weiterentwicklung der operativen und der chemotherapeutischen Behandlungsverfahren zurück. Weitere Verbesserungen erscheinen möglich. Trotz der hohen Malignität der Hodentumoren ist die Prognose dieser Erkrankung heute als relativ günstig zu betrachten.

F VERZEICHNIS der ABKÜRZUNGEN

ACT	=	Actinomycin - D
Abb.	=	Abbildung
ADR	=	Adriamycin
AFP	=	alpha - Fetoprotein
A-M-L	=	Kombinationstherapie mit Actinomycin, Methotrexat und Leukeran
BLE	=	Bleomycin
B-V-H	=	Kombinationstherapie mit Bleomycin, Vincristin und Holoxan
DDP	=	cis-Diaminodichloroplatinum
DNA	=	Desoxyribonukleinsäure
END	=	Endoxan
HCG	=	Human - Chorion - Gonadotropin
HOL	=	Holoxan
KG	=	Körpergewicht
KOF	=	Körperoberfläche
LE	=	Lymphadenektomie
LEU	=	Leukeran
LG	=	Lymphographie
MET	=	Methotrexat
MIT	=	Mithramycin
N.L.	=	Nodi lymphatici
RNA	=	Ribonukleinsäure
SK	=	Semikastration
Tab.	=	Tabelle
TTPR	=	Testicular Tumor Panel and Registry
UICC	=	Unio internationalis contra cancrum
VBL	=	Vinblastin
VCR	=	Vincristin
WHO	=	World Health Organization
ZNS	=	Zentralnervensystem

G LITERATURVERZEICHNIS

1) Ackermann, R.
Wirth, M.
Probleme der radioimmunologischen Alpha-Fetoprotein- und Beta-HCG-Bestimmung
Verh.dt.Ges.Urol., 3o. Tagung, (1978) 69

2) Albrecht, K.F.
Zur Indikation und Methodik der retroperitonealen Lymphknotenausräumung bei malignen Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322 (1968) 825

3) Alken, C.E.
Sökeland, J.
Urologie
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1976)

4) Ansfield, F.J.
Treatment of testicular tumors in Chemotherapy of malignant neoplasma 2nd Ed., Springfield, Illinois (1973) 267

5) Ansfield, F.J.
Korbitz, B.C.
Davis, H.L.
Ramirez, G.
Triple drug therapy in testicular tumors
Cancer 24 (1969) 442

6) Bär, W.
Hedinger, C.
Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases
Virchows Arch.Abt.A 37o (1976) 41

7) Barnstedt-Asbeck, M.
Maligne Hodentumoren - Übersicht zur Pathologie, Klinik und Therapie dieser Tumoren
Med.Diss., Hamburg (197o)

8) Bartels, H.
Möller, G.U.
Komplikationen nach retroperitonealer Lymphknotenausräumung bei malignen Hodentumoren
Urologe (A) 13 (1974) 75

9) Bartsch, G.
Mikuz, G.
Weissteiner, G.
Daxenbichler, G.
Beta-HCG-positive Seminome
akt.urol. 1o (1979) 259

1o) Batata, M.A.
Whitmore, W.F.
Hilaris, B.S. et al.
Cancer in the undescended or maldescended testis
Am.J.Roentg. 12o (1976) 3o2

11) Beard, C.M.
Benson, R.C.
Kelalis, P.P.
Elveback, L.R.
Incidence of malignant testicular tumors in the population of Rochester, Minnesota, 1935 through 1974
Mayo Clin.Proc. 52 (1977) 8

12) Bedsole, D.A.
Shirley, S.W.
Derrick, W.A.
Metastatic choriocarcinoma with 3o-month survival
J.Urol. 112 (1974) 783

13) Biesterfeld, H.
Hodentumoren
Med.Diss., Bonn (1969)

14) Blandy, J.P.
Hope-Stone, H.F.
Dayan, A.D.
Tumours of the testicle
W.Heinemann Medical Books Ltd., London (197o)

15) Böminghaus, H.
Urologie
Werk-Verlag Dr.E.Banaschewski, München (1971)

16) Borski, A.A.
Diagnosis, staging and natural history of testicular tumors
Cancer 32 (1973) 12o2

17) Borski, A.A.
Nisula, B.C.
Resnick, M.I.
Hodentumoren und andere Hodenveränderungen
Patient Care (1978) 16

18) Bradfield, J.S.
Hagen, R.O.
Ytredal, D.O.
Carcinoma of the testis
Cancer 31 (1973) 633

19) Brehmer, B.
Hossfeld, D.K.
Kersting, D.
Kombinierte operative und zytostatische Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen metastasierenden nicht-seminomatösen Hodentumoren
Urologe (A) 16 (1977) 331

2o) Brunner, K.W.
Prognose, Verlauf und Therapie der metastasierenden Hodentumoren
Schweiz.Med.Wochenschr. loo (197o) 1359

21) Brunner, K.W.
Sonntag, R.W.
Bleomycin in testicular teratomas
Z.Krebsforsch. 84 (1975) 291

22) Burchardt, P.
Klosterhalfen, H.
Starcevic, Z.
Über den Wert der Chorionгonadotropinbestimmung bei Hodentumoren
Urologe (A) 9 (197o) 285

23) Burgener, F.
Fuchs, W.A.
Die Bedeutung der Lymphographie in der Diagnostik und Therapie maligner Hodentumoren
Schweiz.Med.Wochenschr. 99 (1969) 764

24) Caldwell, W.L.
Why retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors
J.Urol. 119 (1978) 754

25) Campbell, H.E.
The incidence of malignant growth of the undescended testicle
J.Urol. 81 (1959) 663

26) Colodny, A.H.
Hopkins, T.B.
Testicular tumors in infants and children
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 347

27) Comisarow, R.H.
Grabstald, H.
Re-exploration for retroperitoneal lymph node metastases from testis tumors
J.Urol. 115 (1976) 569

28) Dathe, G.
Weber, W.
Wieviel Chirurgie beim Hodenkarzinom
Verh.dt.Ges.Urol., 30. Tagung
(1979) 73

29) Dixon, F.J.
Moore, R.A.
Testicular tumors
Cancer 4 (1959) 427

30) Donohue, J.P.
Retroperitoneal lymphadenectomy: the anterior approach including bilateral supra-hilar dissection
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 509

31) Douwes, F.R.
Yu, D.
Truss, F.
Diagnostik und Therapie maligner Hodentumoren
Onkologie 1 (1978) 185

32) Dowd, J.B.
Chute, R.
Weinert, S.D.
Retroperitoneal lymph node dissection for testicular tumors
J.Urol. 81 (1959) 448

33) Droese, M.
Rahlf, G.
Punktionszytologie maligner Hodentumoren
Urologe (A) 18 (1979) 338

34) Eder, M.
Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322
(1968) 783

35) Einhorn, L.H.
Donohue, J.P.
Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer
J.Urol. 117 (1977) 65

36) Einhorn, L.H.
Donohue, J.P.
Chemotherapy for disseminated testicular cancer
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 407

37) Engelking, R.
Ewald, H.J.
Fuchs, K.
Fürstenau, H.
Zur Prognose und Früherkennung der Metastasen von Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322
(1968) 828

38) Fischer, H.D.
Vergleich der Lymphogramme mit den Operationsergebnissen und Metastasenlokalisationen bei Patienten mit Hodentumoren
Med.Diss., Düsseldorf (1974)

39) Flick, H.
Über doppelseitige Hodentumoren
Z.Urol.Nephrol. Heft 6 (1958) 348

4o) Fraley, E.E.
Markland, C.
Lange, P.H.
Surgical treatment of stage I and stage II nonseminomatous testicular cancer in adults
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 453

41) Frohmüller, H.
Hodentumoren
Med.Klin. 68 (1973) 427

42) Frohmüller, H.
Jellinghaus, W.
Ackermann, R.
Lymphadenektomie bei nicht-seminomatösen Hodentumoren mit und ohne adjuvante Chemotherapie
Verh.dt.Ges.Urol., 3o. Tagung, (1979) 83

43) Fuchs, W.A.
Girod, M.
Lymphography as a guide to prognosis in malignant testicular tumors
Act.Radiol.Diagn. 1o (1975) 3o5

44) Füllgraf, G.
Palm, D.
Pharmakotherapie - klinische Pharmakologie G.Fischer-Verlag
Stuttagrt - New York (1977)

45) Gangai, M.P.
The AZ titer as an aid in the treatment of testicular tumors
J.Urol. 94 (1965) 589

46) Giertsen, J.C.
Malignant testicular tumors following mumps orchitis
Acta Pathol.Mikrobiol.Scand. 42 (1957) 7

47) Göbbeler, T.
Strohmenger, P.
Testikuläre und konventionelle Lymphographie zum Nachweis und zur Lokalisation von Metastasen maligner Hodentumoren
Urologe (A) 7 (1968) 316

48) Gödde, S.
Vahlensieck, W.
Transperitoneale Lymphadenektomie und cytostatische Nachbehandlung maligner germinaler Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322 (1968) 831

49) Golbey, R.B.
The place of chemotherapy in the treatment of testicular tumors
JAMA 213 (197o) 1o1

5o) Halama, J.
Die Behandlung der Hodentumoren unter besonderer Berücksichtigung generalisierter Stadien
Dtsch.Med.Wochenschr. 95 (197o) 1oo2

51) Hargis, R.J.
Intralymphatic infusion of retroperitoneal lymph nodes with radioactive actinomycin-D
J.Urol. 117 (1972) 433

52) Hart, C.
Hodentumoren
Med.Diss., Würzburg (197o)

53) Hedinger, C.
Zur Klassifizierung der Hodentumoren
akt.urol. 4 (1973) 157

54) Hedinger, C.
Pathologie der testikulären und paratestikulären Tumoren
Dtsch.Med.Wochenschr. 1o2 (1977) 489

55) Heising, J.
Engelking, R.
Maligner Hodentumor und Trauma
Urologe (A) 17 (1978) 73

56) Hennecke-Waßner, K.
Tumoren in kryptorchen Hoden
Med.Diss., Saarbrücken (1972)

57) Henry, S.C.
Walsh, P.C.
Rotner, M.B.
Choriocarcinoma of the testis
J.Urol. 112 (1974) 1o5

58) Hermanek, P.
Sigel, A.
Chlepas, S.
Topographie der lymphogenen Metastasierung des Hodentumors
Verh.dt.Ges.Urol., 3o. Tagung
(1979) 71

59) Herrlinger, A.
Körner, F.
Jonas, D.
Störungen der Fertilität bei der Behandlung maligner Hodentumoren
akt.urol. 8 (1977) 135

6o) Hill. G.J.
Sedransk, N.
Rochlin,D. et al.
Mithramycin therapy of testicular tumors
Cancer 3o (1972) 9oo

61) Höffken, K.
Schmidt, C.G.
Therapie der Hodentumoren
Dtsch.Med.Wochenschr. 1o2 (1977) 292

62) Höffken, K.
Schmidt, C.G.
Human chorionic gonadotropin (HCG) in monitoring the course of testicular tumors
Z.Krebsforsch. 87 (1976) 37

63) Höffken, K.
Schmidt, C.G.
Klassifikation und Stadieneinteilung der Hodentumoren
Dtsch.Med.Wochenschr. 1o2 (1977) 249

64) Höffken, K.
Schmidt, C.G.
Chemotherapy in stage II testicular tumors
Z.Krebsforsch. 86 (1976) 1o3

65) Höffken, K.
Tingelhoff, J.
Hornung, G.
Schmidt, C.G.
Zur cytostatischen Therapie der Hodentumoren
Z.Krebsforsch. 82 (1974) 3o7

66) Höffken, K.
Tingelhoff, J.
Seeber, S.
Schmidt, C.G.
Actinomycin-D-Monotherapie bei malignen Hodentumoren
Urologe (A) 15 (1976) 61

67) Huber, H.
Denz, H.
Kratzner, H.
Zytostatische Therapie metastasierender Karzinome
Wien.Klin.Wochenschr. 89 (1977) 2o9

68) Hussey, D.H.
Luk, K. H.
Johnson, D.E.
The role of radiation therapy in the treatment of germinal cell tumors of the testis other than pure seminoma
Radiology 125 (1977) 175

69) Hutschenreiter, G.
Weitzel, D.
Sonographie: eine wertvolle Ergänzung der urologischen Diagnostik
akt.urol. 10 (1979) 95

70) Jamieson, J.K.
Dobson, J.F.
The lymphatics of the testicle
Lancet 1 (1910) 493

71) Javadpour, N.
Die Erfahrungen des National Cancer Institute mit malignen Hodentumoren
akt.urol. 10 (1979) 251

72) Javadpour, N.
Current concepts in management of testicular tumors
Urol.Surv. 28 (1978) 83

73) Jellinghaus, W.
Kritische Überlegungen zur sog. Synchronisationstherapie maligner Tumoren anhand experimenteller Untersuchungen und neue Aspekte der Kombinationsbehandlung durch Tumorzellarretierung
Verh.dt.Ges.Urol., 30. Tagung
(1979) 96

74) Jellinghaus, W.
Basler, U.
Schultze, B.
Maurer, W.
Double-labeling autoradiography: a method to investigate the mechanism of action of cytostatic drugs, demonstrated with vincristine
Current Chemotherapy (1978) 1173

75) Johnson, D.E.
Testicular tumors
H.Huber Publishers,
Bern-Stuttgart-Wien (1972)

76) Jonas, D.
Linzbach, P.
Weber, W.
Behandlung der retrograden Ejakulation nach retroperitonealer Lymphadenektomie mit Midodrin
Urologe (B) 17 (1977) 49

77) Kaplan, G.
Cohen, B.B.
Roswit, B.
Malignant testicular tumors
Am.J.Roentg. 66 (1951) 405

78) Karl, H.J.
Endokrine Funktion der Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322
(1968) 794

79) Karnofsky, D.A.
The use of actinomycin in neoplastic disease in adults
in Actinomycin: nature, formation and activities ed. Waksman, New York
(1967) 147

80) Karparov, M.
Baldjiiski, A.
Petrov, T.
Danev, N.
Pedal lymphography in patients with testicular tumors
Radiol.Diagn. 4 (1970) 501

81) Kaswick, J.A.
Bloomberg, S.D.
Skinner, D.G.
Radical retroperitoneal lymph node dissection: how effective in removal of all retroperitoneal nodes
J.Urol. 115 (1976) 7o

82) Kedia, K.R.
Markland, C.
Fraley, E.E.
Sexual function following high retroperitoneal lymphadenectomy
J.Urol. 114 (1975) 237

83) Kedia, K.R.
Markland, C.
Fraley, E.E.
Sexual function after high retroperitoneal lymphadenectomy
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 523

84) Kennedy, B.J.
Mithramycin therapy in testicular cancer
J.Urol. 1o7 (1972) 429

85) Kenny, G.M.
Wildermuth, O.
Warner, G.A. et al.
Radiation therapy: testicular tumors
J.Urol. 112 (1974) 495

86) Klosterhalfen, H.
Urologie-Fibel
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1971)

87) Körner, F.
Diagnose und Therapie der malignen Hodentumoren
F.Enke-Verlag, Stuttgart (197o)

88) Körner, F.
Die operative Technik der retroperitonealen Lymphadenektomie
Verh.dt.Ges.Urol., 3o. Tagung
(1979) 75

89) Körner, F.
Hilweg, D.
Der Aussagewert der Lymphographie zur Erkennung von retroperitonealen Metastasen bei malignen Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322
(1968) 822

9o) Kuschinsky, G.
Lüllmann, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1976)

91) Kuttig, H.
Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322
(1968) 811

92) Lamm, D.L.
Wepsic, H.T.
Feldman, P.
Richie, J.P.
Bedeutung des alpha-Fetoproteins bei Patienten mit Seminom
akt.urol. 3 (1978) 175

93) Lange, P.H.
Fraley, E.E.
Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumors
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 393

94) Lee, F.
Perez, C.A.
Radiation therapy in the management of testicular tumors
J.Urol. 111 (1974) 2o1

95) Lenz, P.
Meridies, R.
Fertilitätsstörungen nach retroperitonealer Lymphknotenausräumung wegen teratoider Hodentumoren
akt.urol. 4 (1972) 87

96) Li, M.C.
Whitmore, W.F.
Golbey, R.
Grabstald, H.
Effects of combined drug therapy in metastatic cancer of the testis
JAMA 174 (1960) 145

97) Ludwig, G.
Nuri, M.
Differentialdiagnose der Hodenschwellung
Med.Welt 23 (1972) 1593

98) Maier, J.G.
Lee, S.N.
Radiation therapy for nonseminomatous germ cell testicular cancer in adults
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 477

99) Markland, C.
Special problems in managing patients with testicular cancer
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 427

1oo) Maier, J.G.
Mittemeyer, B.
Carcinoma of the testis
Cancer 39 (1977) 981

1o1) Maier, J.G.
Sulak, M.H.
Radiation therapy in malignant testis tumors
Cancer 32 (1975) 1212

1o2) Maier, J.G.
VanBuskirk, K.
Treatment of testicular germ cell malignancies
JAMA 213 (197o) 97

1o3) Mayor, G.
Operative Therapie der Hodentumoren
Verh.dt.Ges.Urol., 3o. Tagung
(1979) 19

1o4) Meienberg, O.
Zur Frage der Klassifizierung von Hodentumoren
Virchows Arch.Abt.A 353 (1971) 1o

1o5) Melicow, M.M.
The new british classification of testicular tumors
J.Urol. 94 (1965) 64

1o6) Meridies, R.
Zur Diagnose und Behandlung von Hodentumoren
Therap.Wo. 26 (1976) 2198

1o7) Merrin, C.
Seminoma
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 379

1o8) Merrin, C.
Metastatic testicular carcinoma: single-agent chemotherapy (actinomycin-D) in treatment
NY State J.Med. 74 (1974) 654

1o9) Meyer, A.
Greiner, R.
Fertilität semikastrierter und nachbestrahlter Hodentumorpatienten
Schweiz.Med.Wochenschr. 1o7
(1977) 1225

11o) Morrison, A.S.	Cryptorchidism, hernia and cancer of the testis J.Natl.Cancer Inst. 56 (1976) 731
111) Mostofi, F.K.	Testicular tumors Cancer 32 (1973) 1186
112) Mostofi, F.K.	Histological typing of testis tumors International histological classification of tumors Nr. 16 WHO, Genf, (1977)
113) Müller, E. Gattiker, H.	Möglichkeiten und Grenzen der internistischen Tumortherapie Therap.Wo. 25 (1975) 738
114) Müller-Wening, W.	Diagnose und Therapie der malignen Hodentumoren Med.Diss., Hamburg (1972)
115) Nagel, R.	Node dissection for testicular tumors in Operative surgery ed.D.I.Williams Butterworths, London-Boston (1977)
116) Nefzger, M.D. Mostofi, F.K.	Survival after surgery for germinal malignancies of the testis Cancer 3o (1972) 1225, 1233
117) Nicholson, T.C. Walsh, P.C. Rotner, M.B.	Lymphadenectomy combined with preoperative and postoperative Co-6o-teletherapy in the management of embryonal carcinoma and teratocarcinoma of the testis J.Urol. 112 (1974) 1o9
118) Nöske, D. Steckenmesser, R. Voss, R.	Metastasierende maligne Hodentumoren: Wert und Unwert der Lymphographie diagnostik 6 (1973) 227
119) Patton, J.F. Mallis, N.	Tumors of the testis J.Urol. 81 (1959) 457
12o) Peckham, M.J. McElwain, T.J.	Testicular tumors Clin.Endocrinol.Metabol. 4/3 (1975) 665
121) Pothmann, W.	Fertilitätsbeurteilung behandelter Hodentumorpatienten Med.Diss., Bonn (1974)
122) Ray, B. Hajdu, S.I. Whitmore, W.F.	Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors Cancer 33 (1974) 34o
123) Richter, P. Calamera, J.C. Morgenfeld, M.C. et al.	Effects of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma Cancer 25 (197o) 1o26

124) Robinson, H.J.
Waksman, S.A.
Studies on the toxicity of actinomycin
J.Pharmacol.Exp.Ther. 74
(1942) 25

125) Robson, C.J.
Bruce, A.W.
Charbonneau, J.
Testicular tumors
J.Urol. 94 (1965) 440

126) Röhl, L.
Hochberg, K.
Beitrag zur Klinik und Therapie der Hodentumoren
Urologe (A) 7 (1968) 311

127) Rozencweig, M.
VonHoff, D.D.
Slavik, M.
Muggia, F.M.
Cis-diamminedichloroplatinum - a new anticancer drug
Ann.Int.Med. 86 (1977) 803

128) Rubin, P.
The lymph node barrier
JAMA 213 (1970) 104

129) Rubin, P.
Cancer of the urogenital tract: testicular tumors
JAMA 213 (1970) 89

130) Safer, M.L.
Green, J.P.
Crews, Q.E.
Hill, D.R.
Lymphangiographic accuracy in the staging of testicular tumors
Cancer 35 (1975) 1603

131) Sago, A.L.
Montie, J.E.
Novicki, D.E.
Weber, C.H.
Accuracy of preoperative studies in staging of non-seminomatous germ cell testicular tumors
Urology 12/4 (1978) 420

132) Samuels, L.D.
Actinomycin and its effects
N.Engl.J.Med. 271 (1964) 1252

133) Samuels, M.L.
Holoye, P.Y.
Johnson, D.E.
Bleomycin combination chemotherapy in the management of testicular neoplasia
Cancer 36 (1975) 318

134) Scardino, P.T.
Cox, H.D.
Waldmann, T.A.
et al.
The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis
J.Urol. 118 (1977) 994

135) Schalkhäuser, K.
Fischer, H.
Zur Hodenschwellung junger Männer
Wehrmed.Monatsschr. Heft 7 (1971) 199

136) Schmidt, C.G.
Seeber, S.
Neue Perspektiven für eine adjuvante Chemotherapie bei soliden Tumoren
Dtsch.Med.Wochenschr. 100
(1975) 2342

137) Schmiedt, E.
Staehler, G.
Diagnostik und Therapie der Hodentumoren
Bay.Ärztebl. 10 (1976) 870

138) Schnepper, E.
Derzeitiger Stand der Strahlentherapie maligner germinaler Hodentumoren
Strahlentherapie 148 (1974) 121

139) Schnepper, E. Hodentumor-Strahlentherapie
Verh.dt.Ges.Urol., 3o. Tagung
(1979) 33

14o) Schrade, K. Therapie der Hodentumoren
Med.Diss., Bonn (1974)

141) Schröder, F.H. Diagnostik und Verlaufskontrolle bei nicht-seminomatösen Hodentumoren mit kombinierter Bestimmung von alpha-Fetoprotein und Choriongonadotropin im Serum
Verh.dt.Ges.Urol., 28. Tagung
(1976) 3o8

142) Seeber, S. Kurative Aspekte bei der Chemotherapie testikulärer Tumoren
Round-table-Gespräch Solide Tumoren - Neue Möglichkeiten der Chemotherapie
Düsseldorf (1978) Farmitalia, Montedison Farmaceutica GmbH, Freiburg i.Br.

143) Seeber, S.
Gallmeier, W.M.
Höffken, K. et al. Neue Chemotherapie (Adriamycin, Bleomycin und Vincristin) metastasierender maligner Hodentumoren
Dtsch.Med.Wochenschr. 1oo
(1975) 1319

144) Siegenthaler, W. Klinische Pathophysiologie
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1976)

145) Sigel, A. Hodentumoren
Langenbecks Arch.Chir. 322
(1968) 8oo

146) Sigel, A.
Chlepas, S.
Herrlinger, A. Methodik, Technik und Ergebnisse der transperitoneal zirkulär en-bloc ausgeführten retroperitonealen Lymphdissektion
Verh.dt.Ges.Urol., 3o. Tagung
(1979) 77

147) Skinner, D.G. Non-seminomatous testis tumors: a plan of management based on 96 patients to improve survival in all stages by combined therapeutic modalities
J.Urol. 115 (197o) 65

148) Skinner, D.G. Surgical management of advanced non-seminomatous tumors of the testis
Urol.Clin.North Am. 4/3 (1977) 465

149) Skinner, D.G. Complications of lymph node dissection in Complications of urologic surgery
ed. R.B.Smith, D.G.Skinner, W.B.Saunders Comp., Philadelphia-London-Toronto (1976) 422

15o) Skinner, D.G.
Leadbetter, W.F. The surgical management of testis tumors
J.Urol. 1o6 (1971) 84

151) Skipper, H.E. — Adjuvant chemotherapy
Cancer 41 (1978) 95o

152) Smithers, D.
Wallace, E,N.K.
Wallace, D.M. — Radiotherapy for patients with tumors of the testicle
Br.J.Urol. 43 (1971) 83

153) Spigel, S.C.
Stephens, R.L.
Haas, D.C. et al. — Chemotherapy of disseminated germinal tumors of the testis - Comparison of vinblastine and bleomycin with vincristine, bleomycin and actinomycin-D
Cancer Treat.Rep. 62 (1978) 129

154) Staehler, G.
Eisenberger, F.
Gebhardt, H. — Zur Klinik und Therapie der Hodentumoren
MMW 117 (1975) 777

155) Staehler, G.
Gebauer, A.
Mellin, H.E. — Sonographische Untersuchungen bei Erkrankungen des Skrotalinhaltes
Urologe (A) 17 (1978) 247

156) Staubitz, W.J. — The place of nodal dissection
JAMA 213 (1970) 99

157) Staubitz, W.J.
Early, K.S. et al. — Surgical treatment of non-seminomatous germinal testis tumors
Cancer 32 (1973) 1206

158) Staubitz, W.J.
Early, K.S.
Magoss, I.V.
Murphy, G.P. — Surgical management of testis tumors
J.Urol. 111 (1974) 205

159) Steinhäuser, U.
Köhler, K.
Platzbecker, H.
Eberhardt, J. — Ergebnisse der Lymphographie bei malignen Hodentumoren
Zentralbl.Chir. 96 (1971) 689

16o) Straub, E.
Hohenfellner, R. — Testicular tumors
in Surgical pediatric Urology
G.Thieme-Verlag, Stuttgart (1977) 466

161) Vahlensieck, W. — Hodentumor I (Epidemiologie und Diagnostik)
Z.Urol.Nephrol. 69 (1976) 929

162) Vahlensieck, W. — Hodentumor II (Therapie und Prognose)
Z.Urol.Nephrol. 7o (1977) 59

163) Vahlensieck, W. — Hodentumoren
Therap.Wo. 23 (1973) 1

164) Vahlensieck, W. — Differentialdiagnostik und Therapie maligner Hodentumoren
Kongr.Ber.dt.Ges.Chir., 433

165) Vahlensieck, W.
Weißbach, L.
Figge, M. et al. — Zentrales Register und Verbundstudie für Hodentumoren
Urologe (A) 16 (1977) 326

166) Wacker, J.
Das Hodenmalignom und seine Behandlung an der chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Med.Diss., Würzburg (1963)

167) Wahlquist, L.
Hulten, L.
Rosencrantz, M.
Normal lymphatic drainage of the testis studied by funicular lymphography
Act.Chir.Scand. 132 (1966) 454

168) Wallace, S.
Jing, B.S.
Lymphography: diagnosis of nodal metastases from testicular malignancies
JAMA 213 (1970) 94

169) Walsh, P.C.
Kaufman, J.J.
Coulson, W.F.
Goodwin, W.E.
Retroperitoneal lymphadenectomy for testicular tumors
JAMA 217 (1971) 309

170) Weiss, J.M.
Hinman, F.
Factors affecting the success or failure of sandwich-therapy for embryonal and teratocarcinoma of the testis
J.Urol. 112 (1974) 779

171) Weißbach, L.
Bach, D.
Struth, B.
Die Fertilitätsprognose bei Patienten mit malignem Hodentumor
Verh.dt.Ges.Urol., 30. Tagung
(1979) 128

172) Weißbach, L.
Lange, C.E.
Rodermund, O.E.
et al.
Die Fertilitätsprognose bei behandelten Hodentumorpatienten
Urologe (A) 13 (1974) 80

173) Wurster, K.
Klassifizierung testikulärer Keimzellgeschwülste
in Normale und pathologische Anatomie
Heft 31, G.Thieme-Verlag, Stuttgart
(1976)

174) UICC
Testis
in TNM-Classification of malignant tumours 2nd Ed., UICC, Genf
(1974) 88

Meinem Doktorvater, Herrn Privatdozenten Dr.med.W. Jellinghaus danke ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seinen wertvollen Rat und seine geduldige Hilfe bei der Bearbeitung.

Herrn Professor Dr.med.H. Frohmüller danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Frau Dr. Haubitz vom Rechenzentrum der Universität Würzburg danke ich für ihre freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

LEBENSLAUF

Ich, Friedrich Weinschrod wurde am 22.02.1956 als ältestes Kind des Dr.med. Josef Weinschrod und seiner Gattin Emma Weinschrod, geborenen Freiin von Gebsattel, in Frankfurt am Main geboren.
Dort wuchs ich mit meinen beiden Geschwistern auf und besuchte die Volksschule.

1966 trat ich in das Internat des Jesuitenkollegs St.Blasien im Schwarzwald ein, wo ich das humanistische Gymnasium absolvierte und wo ich 1974 die Reifeprüfung ablegte.

1974 wurde ich an der Universität Würzburg für das Fach Humanmedizin immatrikuliert. Ich absolvierte das gesamte Studium in Würzburg und arbeitete im praktischen Jahr an der Urologischen Universitätsklinik Würzburg sowie an den Abteilungen für Innere Medizin und Chirurgie des Stadt- und Kreiskrankenhauses Ansbach.
Am 05.05.1981 legte ich in Würzburg den III. Teil der ärztlichen Prüfung ab.

Gebsattel, den 12.05.1981

Friedrich Weinschrod

(Friedrich Weinschrod)